

Избранные лекции по
педиатрии

*Под редакцией
проф. А.С. Сенаторовой*

УДК 616 – 053.2 (042.3)

ББК 57.3

И 32

Рекомендовано ученым советом Харьковского национального медицинского
университета
(Протокол №3 от 17.03.2011 г)

Рецензенты:

Бережной В.В. – д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии №2
Национальной медицинской академии последипломного образования
им. П.Л.Шупика

Цодикова О.А. –д.мед.н., проф., заведующая кафедрой поликлинической
педиатрии Харьковской медицинской академии последипломного
образования

ИЗ2 Избранные лекции по педиатрии/под ред. А.С.Сенаторовой. –
Харьков : 2011 г.- 591 с.

В книгу включены лекции ученых из разных городов Украины, в которых
отражены современные достижения в понимании механизмов развития
заболеваний у детей и связанных с ними новых методов их диагностики и
лечения.

Рекомендуется для врачей-интернов, педиатров, семейных врачей и других
специалистов, занимающихся проблемами здоровья детей

УДК 616 – 053.2 (042.3)

ББК 57.3

компьютерная верстка: Рига А.С., Поздняк П.В.

СОДЕРЖАНИЕ

НЕОНАТОЛОГИЯ

Ю.Д.Годованець. Неонатальный сепсис

Т.М. Клименко. Легочная гипертензия у новорожденных

Л.В. Колюбакіна, О.В. Власова. Актуальні питання виходжування недоношених дітей

А.І.Кожем'яка, В.А.Клименко, Т.В.Сиренко. Пневмонії новонароджених

Г.А. Павлишин. Внутрішньоутробні специфічні інфекції

О.С.Яблонь. Сучасні принципи вигодовування недоношених новонароджених

А.С.Сенаторова, О.Л.Логвинова. Бронхолегочная дисплазия.

Неонатальный и постнеонатальный мониторинг

РАННИЙ ВОЗРАСТ

А.С. Сенаторова, И.Ю. Кондратов. Катастрофы метаболизма в педиатрической практике

О.Г. Шадрін, Р.В. Марушко. Функціональне харчування дітей раннього віку

В.А. Клименко. Педиатру - об atopическом дерматите

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

О.П. Волосовець. Кашель у дітей: проблемно орієнтований підхід в педіатрії

А.С.Сенаторова. Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей

Н.І.Токарчук. Бронхообструктивний синдром у дітей раннього віку у практиці лікаря педіатра

Л.С.Овчаренко, А.А.Вертегел, И.В.Шамрай. Современные представления о роли нейромедиаторов и нейрогенного воспаления в формировании и течении заболеваний органов дыхания

Г.О.Леженко, О.Є.Пашкова. Патогенетична роль оксиду азоту в перебігу захворювань бронхолегеневої системи

Ю.А.Сорока. Бронхиальная астма у детей

Е.А.Рига. Интерстициальные заболевания легких у детей

О.Е.Чернышева.. Ремоделирование бронхов при бронхиальной астме

КАРДИОЛОГИЯ

Н.В.Нагорная, Н.А. Четверик, Е.В. Пшеничная. Вазовагальный обморок у детей: диагностика и возможность реабилитации

М.М. Коренєв, Л.Ф.Богмат. Артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків

М.О. Гончарь. Сучасний погляд на проблему природжених вад серця у

дітей, ускладнення їх перебігу в доопераційному та віддаленому післяопераційному періодах спостереження

И.В.Балычевцева. Врожденные пороки сердца

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ

Ю.В.Белоусов. Педіатрична гастроентерологія – проблеми та перспективи

С.П.Кривопустов. Синдром абдоминальной боли в практике педиатра

О.В.Николаева. Современный подход к диагностике и лечению дисфункции поджелудочной железы

А.Е.Абатуров. Синдром раздраженного кишечника

І.С. Сміян. Гіпотрофія чи хронічний розлад живлення?

О.Г.Шадрін, О.М.Муквіч. Даїгностика та лікування синдрому мальасиміляції у дітей

Л.К.Пархоменко. Кислотозависимые заболевания у подростков. Тактика лечения

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Е.И.Юлиш. Персистирующие инфекции и человек

У.І.Марусик, О.В.Белашова, Л.А.Іванова. Менінгококова інфекція

Л.А.Ходак. Цитомегаловирусная инфекция у детей

Т.А. Крючко, И.Н.Несина, О.Я. Ткаченко, Т.В. Шпехт. Проблемные вопросы терапии и профилактики хронических гепатитов вирусной этиологии у детей

Е.И.Юлиш., С.И.Вакуленко. Влияние персистирующих инфекций на формирование и течение рекуррентных обструктивных бронхитов у детей

ГЕМАТОЛОГИЯ

Е.Н. Охотникова. Ювенильные системные васкулиты

Т.М.Воротняк. Системні васкуліти в педіатричній практиці

Ю.В.Одинец, И.Н.Поддубная, Е.А.Панфилова. Гистиоцитозы у детей

Н.И.Макеева, Т.Б.Ищенко. Лейкозы у детей

ДРУГИЕ АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

Н.В.Хайтович. Хронические цефалгии у детей

О.В.Зубаренко, Т.В.Стоєва. Дисметаболические нефропатии у детей. Сучасний погляд на проблему

Т.В.Фролова. Остеопороз у детей

Л.Т.Киричек, Т.В.Звягинцева.. Антибиотики в современной химиотерапии и рациональные принципы их применения у детей

НЕОНАТАЛЬНИЙ СЕПСИС

Ю.Д.Годованець

Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці

Вступ. Проблема організації медичної допомоги дітям з неонатальним сепсисом (НС) є однією з основних проблем неонатології та перинатальної медицини. Це пов'язано з періодичною зміною етіологічних чинників та їх біологічної характеристики, неспецифічністю ранніх клінічних проявів інфекційного процесу у новонароджених, а також широким і часто необґрунтованим використанням антибіотикотерапії.

Неонатальні інфекції займають одне з провідних місць у структурі причин смертності новонароджених у світі. За даними ВООЗ, у країнах з відносно низьким рівнем смертності (<15‰) сепсис і пневмонія є причиною 20% випадків смерті дітей на першому місяці життя. Найбільш тяжким захворюванням вважається неонатальний сепсис. Загальна частота сепсису в новонароджених, за даними літератури, коливається від 1 до 3,5 на 1000 народжених живими серед доношених та 1 на 250 народжених живими серед передчасно народжених дітей. Летальність при ранньому неонатальному сепсисі складає 20 - 40 %. У 10-30 % немовлят, з тих які перенесли сепсис, відмічаються віддалені наслідки патології. У глибоконедоношених новонароджених при пізньому сепсисі відмічається достовірне збільшення частоти тяжких ускладнень та зростання випадків смертності. Летальність за умов пізнього неонатального сепсису - біля 20%, є вищою за умов грам-негативної мікрофлори.

НС корелює зі статтю дітей – частіше хворіють хлопчики, ніж дівчата - особливо у випадках захворювання, етіологічно пов'язаних з грам – негативною флорою.

Найбільш високий ризик щодо реалізації та тяжкого перебігу септичного процесу мають недоношені діти. Так, при масі тіла <1000 г частота СН складає 26 на 1000 живонароджених, при масі від 1000 до 2000 г – 8-9 випадків на 1000 живонароджених. Ризик летальності також має позитивну кореляцію щодо гестаційного віку та маси дитини.

В Україні протягом останніх років інфекції перинатального періоду, у тому числі, неонатальний сепсис, займають 3-4 місце в структурі захворюваності та смертності новонароджених, з тенденцією до зростання. Серед причин летальності новонароджених питома вага інфекцій становить 23-25%, в т.ч. у відділеннях інтенсивної терапії – до 40-60%.

Важливим є той факт, що з 7-13 % новонароджених, яким встановлено діагноз НС, тільки 3-8 % мають лабораторне підтвердження при дослідженні біологічної культури. Оскільки смертність недіагностованого сепсиса може досягати 50%, більшість клініцистів вважають, що небезпека недіагностованого сепсиса є дуже значною, тому недоцільно чекати позитивних лабораторних результатів підтвердження

культури для початку терапії новонароджених.

Таким чином, удосконалення напрямків надання допомоги новонародженим з неонатальним сепсисом, підвищення ефективності профілактики, діагностики та лікування має суттєвий вплив на зниження показників захворюваності, смертності та інвалідності дитячого населення. Потребують розробки та удосконалення підходи до надання медичної допомоги вагітним та породіллям, розширення можливостей спектру бактеріологічного та вірусологічного обстеження, а також матеріально-технічне забезпечення практики сучасного інфекційного контролю у рододопомічних та лікувальних закладах.

Визначення. Неонатальний сепсис – це системне бактеріальне захворювання у дитини перших 28 днів життя, яке супроводжується характерними клінічними симптомами (ураження 2-х та більше систем органів) і може бути підтверджено однією або кількома позитивними культурами крові. Провідним патогенетичним механізмом НС є дисфункція імунної системи організму з розвитком неадекватної системної запальної реакції (СЗР), осередків гнійного запалення або бактеріємії та поліорганної недостатності (ПОН). Шифр за МКХ 10 - Бактеріальний сепсис новонародженого - P36 (розділ – генералізовані інфекції).

Перші клінічні симптоми сепсису в новонароджених дітей у 85% випадків з'являються впродовж перших 24 годин життя, у 5% випадків - між 24 та 48 годинами та у 10% - від 48 до 72 годин життя

Класифікація та етіологічні чинники сепсису новонароджених. Згідно класифікації, в неонатальному періоді виділяють ранній (РСН) та пізній сепсис новонароджених (ПСН). РСН клінічно проявляється у перші 3–5 діб життя, причому у 85% дітей клінічні прояви розгортаються у перші 24 години життя, ще у 5% – від 24 до 48 годин життя та в інших 10% пізніше – на 3–5 добу життя. Для РСН характерним є внутрішньоутробне інфікування плода - трансплацентарне або за рахунок колонізації під час проходження плоду через генітальні шляхи матері впродовж пологів.

При ранньому неонатальному сепсисі (РНС) клінічна маніфестація симптомів інфекції спостерігається у перші 72 години життя дитини, найчастіше у перші 12 годин життя. Клінічні прояви бактеріальної інфекції у новонародженого в цей період переважно мають материнське походження (вертикальна передача мікроорганізмів трансплацентарним, висхідним/низхідним або контамінаційним шляхами).

Етіологічними чинниками РНС є BStreptococcus (GBS), Escherichia coli, коагулазо-негативний Staphylococcus, Haemophilus influenzae та Listeria monocytogenes. Слід пам'ятати, що імовірнішою причиною розвитку РНС може бути внутрішньоутробне інфікування. При цьому плід може інфікуватися через плаценту або навколоплідні води. Причиною інтранатального інфікування є контакт з інфікованими виділеннями, кров'ю і калом.

Інфікування вагітної в ранніх термінах гестації може стати причиною

загибелі плоду (викидень), розвитку ембріопатії, фетопатії або викликати затримку внутрішньоутробного розвитку. На пізніх термінах вагітності (після 5 місяців) інфекції можуть стати причиною передчасних пологів, захворювання та смерті плоду.

Ознаки пізнього неонатального сепсису (ПНС) виявляються після 72 годин життя, рідше 89 діб (3 місяців життя) дитини і вважаються результатом нозокоміального (госпітального) інфікування. Однак слід відмітити, що у випадках септичного процесу, викликаного GBS, інфікування може бути також і внутрішньоутробним. Спектр мікрофлори, яка може бути **етіологічним чинником ПНС**, є: коагулазо-негативний *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus*, *E coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, гриби роду *Candida*, GBS, *Serratia*, *Acinetobacter* та анаероби. Імовірними вхідними воротами інфекції є шкіра немовляти, дихальні шляхи, кон'юнктива, шлунково-кишковий тракт (ШКТ), а також пупочний залишок, які колонізуються з навколишнього середовища. Факторами, що сприяють нозокоміальному інфікуванню, є: постановка судинних та сечовивідних катетерів, інших ліній життєзабезпечення (зондів) або безпосередній контакт з бактеріальною мікрофлорою. Дитина може інфікуватися через порушення правил догляду через руки медичного персоналу (матері), інструменти, апаратуру, при годуванні, а також повітряно-краплинним шляхом.

Патогенез септичного процесу у новонароджених. Септичний процес в новонароджених, як правило, характеризується значною тяжкістю перебігу з виникненням вторинних ускладнень, що призводить до високої летальності. В основі тяжкості перебігу септичного процесу полягає розвиток неадекватної СЗР, що зумовлено особливостями реакції стреслімітуючих систем організму при формуванні адаптації за умов пологового стресу. Особливу роль при цьому відіграє певна ступінь незрілості імунної системи. Слід відзначити, що при народженні сформовані всі органи та клітини імунітету, але здатність відповідати на чужорідний антиген формується постнатально поступово.

Клітинний імунітет. Нейтрофіли або полімофноядерні лейкоцити (ПМЯЛ), функцією яких є знешкодження шкідливих мікроорганізмів, є недосконалими в періоді новонародженості зі зниженою здатністю до хемотаксису, маргінації та міграції у судинному руслі та тканинах. ПМЯЛ у новонароджених є менш стійкими, тому мають понижену проникливість через зовнішню клітинну мембрану, зменшуючи можливість знешкодження осередків запалення та інфекції. Обмежена здатність ПМЯЛ щодо фагоцитозу та знешкодження бактерій відіграє значну роль при формуванні тяжкості перебігу септичного процесу в новонароджених. Слід також пам'ятати про зменшення резерву нейтрофілів, який легко вичерпується внаслідок недостатньої продукуючої здатності кісного мозку, особливо у недоношених дітей.

Кількість моноцитів у новонароджених, порівняно з дорослими, не є

зниженою, однак, здатність до хемотаксису в них знижена. Абсолютна кількість макрофагів зменшена в легенях, печінці та селезінці. Крім того, функція хемотаксису та антибактеріальної активності також є зменшеною, недостатньою є готовність до презентації антигену та імунокомпетентність цих клітин. Знижена можливість продукції цитокінів макрофагами, що також корелює з відповідним зменшенням продукції Т-клітин.

Фракція Т-клітин знайдена ще на ранніх стадіях вагітності, дещо збільшується до народження, однак самі клітини є незрілими. Це - клітини, не здатні продукувати достатню кількість цитокінів, таким чином зменшуючи активацію В-клітин, знижуючи продукцію гранулоцитів /моноцитів та їх диференціювання. Відмічається затримка утворення антигенів, зниження формування функції імунної пам'яті організму після контакту з антигенною структурою та їх цитотоксичної активності. Таким чином, Т - клітини новонародженого виконують лише до 50 % функцій, порівняно з ефективністю у дорослому віці.

Натуральні кілери (NK-клітини) знаходяться у незначній кількості в периферичній крові новонароджених. Ці клітини є також функціонально незрілими, продукують значно нижчі рівні γ -інтерферону при первинній активації, ніж NK-клітини дорослих, що також вносить певний вклад у формування тяжкості перебігу септичних процесів у новонароджених.

Гуморальний імунітет. Плід має деякий рівень гуморального імунітету за рахунок імуноглобулінів (Ig), які проходять через плацентарний бар'єр від матері. Більшість імуноглобулінів поступають до плода в останніх термінах вагітності. Здатність організму новонародженого до продукції Ig у відповідь на антигенну стимуляцію є при народженні, однак активність відповіді значно знижена, швидко зростаючи у постнатальному віці. Плід здатний до синтезування IgM, починаючи з 10 тижнів гестації, однак рівень IgM залишається низьким при народженні, якщо не було внутрішньоутробного інфікування. IgG та IgE можуть синтезуватися *in utero*. Більшість IgG плід також отримує від матері наприкінці вагітності. Новонароджений може отримувати IgA при годуванні нативним грудним молоком до 2-5 тижнів після народження. Однак відповідь на бактеріальний антиген полісахариду є зменшеною впродовж перших 2 років життя.

Продукція комплементу відмічається вже з 6 тижнів вагітності, однак концентрація різних компонентів системи має певні індивідуальні відмінності. Хоча деякі новонароджені мають рівень комплементу, співставимий з дорослими, відмічається деякий дефіцит альтернативного шляху. Особливо слід відзначити недостатність функції комплементу щодо грам-негативних мікроорганізмів, більш виражену в недоношених дітей. Дозрівання функції комплементу відзначається у віці 6-10 місяців. Функція опсонізації зменшена у новонароджених до GBS, *E coli*, *S. pneumoniae* внаслідок зниженого рівня фібрoneктину, сироваткового білка, які повинні сприяти активації нейтрофілів та функції опсонізації.

Бар'єрні функції організму. Фізіологічні бар'єри до інфекції сформовані в організмі новонародженого, але є функціонально недосконалими. Шкіра та слизові мембрани легко проникливі для інфекційних агентів. Новонароджені у тяжкому стані та передчасно народжені мають додатковий високий ризик внаслідок застосування агресивних методів лікування та процедур, які порушують фізико-хімічні властивості фізіологічних бар'єрів організму. Внаслідок цього, поєднання факторів транзиторного імунного дефіциту на фоні анте/перинатального інфікування в неонатальному періоді має високий ризик реалізації септичного процесу, що є загрозовими для здоров'я та життя дитини.

Фактори ризику сепсису в новонароджених дітей.

Факторами ризику НС з боку матері є:

- Наявність інфекційно-запальних захворювань під час вагітності.
- Передчасні пологи у терміні гестації < 35 тижнів.
- Передчасний розрив навколоплідних оболонок.
- Безводний період >18 годин.
- Забруднення навколоплодових вод меконієм.
- Затяжні пологи.
- Порушення серцевого ритму плода (тахікардія) (більше 1 години).
- Температура тіла під час пологів та/або в перші 3 дні після пологів >38°C.
- Хоріоамніоніт, ендометрит.
- Інфекції сечостатевої системи.
- Патологічна бактеріальна колонізація піхви та промежини (стрептококами гр. В).
- Інвазивні процедури.
- Нераціональне лікування та профілактика інфекції у матері.
- Антибактеріальна терапія (з приводу чого, коли саме і впродовж якого часу).
- Недостатнє дотримання санітарно-гігієнічних умов.

Фактори ризику НС з боку дитини:

- Недоношеність, мала маса при народженні, дитина від багатоплідної вагітності.
- Перинатальна асфіксія, первинна реанімація новонароджених.
- Відсутність контакту «шкіра до шкіри» з матір'ю та спільного перебування з матір'ю
- Гіпотермія.
- Інвазивні процедури.
- Відсутність контакту з матір'ю після народження.
- Штучне вигодовування.
- Парентеральне харчування.
- Нераціональна антибіотикотерапія.

- Інфузійна терапія та парентеральне харчування.
- Тривала катетеризація пупкових та центральних судин, дефіцитне харчування.
- Тривала госпіталізація.

Фактори ризику з боку відділення пологового будинку/дитячої лікарні (персоналу):

- Перевантаження відділення (надмірна кількість новонароджених у відділенні).
- Відсутність одноразового витратного матеріалу.
- Недостатнє забезпечення відділення персоналом, апаратурою.
- Недотримання з боку медичного персоналу принципу мінімального контакту з дитиною.
- Невиконання політики обробки рук особами, які доглядають за дитиною.

Клінічні особливості перебігу НС.

Перші клінічні ознаки НС можуть бути неспецифічними, а саме:

- порушення загального стану дитини без очевидних причин (дитина «виглядає хворою»; дитина, «стан якої мені не подобається»);
- відсутність спонтанних рухів або рухи лише після стимуляції;
- відмова від годування або погане засвоювання їжі;
- порушення терморегуляції: гіпертермія ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) або гіпотермія ($< 35,5^{\circ}\text{C}$), може бути температурна нестабільність;
- респіраторний дистрес: апное, тахіпное (ЧД ≥ 60 за хв.), диспное, втягування податливих місць грудної клітки, гранті;
- гемодинамічні порушення: тахі- або брадикардія, артеріальна гіпотензія, симптом «білої плями» понад 3 сек.;
- неврологічна симптоматика: порушення свідомості, збудження або пригнічення, м'язова гіпотонія, судоми;
- порушення функціонального стану шлунково-кишкового тракту: відмова від їжі або стаз, зригування, блювота, здуття живота, діарея, гепато-лієнальний синдром;
- шкіра і м'які тканини: сірий відтінок кольору шкіри, блідість, ціаноз, жовтяниця, геморагічні висипання і (або) екзантема, пастозність, склерема.

Клінічні прояви сепсису новонароджених:

Клінічні ознаки категорії А:

- Респіраторний дистрес, тахіпное (вроджена або набута пневмонія)
- Апное
- Серцево-судинні порушення: тахі-/брадикардія, гіпо-/гіпертензія, глухість серцевих тонів, слабкий пульс
- Судоми
- Порушення свідомості

- Порушення температури тіла від народження, резистентні до лікувальних заходів; нестабільна температура тіла після 3 або більше нормальних результатів вимірювань, температура тіла $> 38^{\circ}\text{C}$, не спричинена перегріванням або гіпотермія $< 36,0^{\circ}\text{C}$
- Олігурія на фоні адекватної інфузійної терапії (діурез менше 1 мл/кг/год у перші три доби і менше 2 мл/кг/год у наступні доби)
- Швидке і прогресивне погіршення стану новонародженого
- Поява клінічних симптомів після 4 доби після народження

Анамнестичні дані: Інфекційні чинники в анамнезі матері (дані про внутрішньоматкову інфекцію або фебрильну температуру тіла у будь-який момент від початку пологів упродовж 3 днів, розрив оболонок плода довше 18 год до народження дитини, що свідчить більше на користь сепсису).

Клінічні ознаки категорії Б:

- Летаргія або зниження м'язового тону
- Сонливість або знижена активність
- Блювання (свідчить більше на користь сепсису)
- Здуття живота
- Відмова від їжі або погіршення апетиту (свідчить більше на користь сепсису)
- Поява клінічних симптомів одразу після народження або на перший день життя (свідчить більше на користь асфіксії)
- Метаболічні розлади: гіпоглікемія, гіперглікемія, метаболічний ацидоз, гіпербілірубінемія.

Анамнестичні дані:

- Тривалі пологи (свідчить більше на користь сепсису)
- Ускладнені або утруднені пологи; дистрес плода (свідчить більше на користь асфіксії)
- Порушення вимог інфекційного контролю під час пологів (свідчить більше на користь сепсису)

Для раннього сепсису новонароджених характерний гострий або блискавичний клінічний перебіг з розвитком пневмонії та поліорганим ураженням.

Клінічний перебіг ПНС характеризується формуванням вогнищ інфекції, у т.ч. відносно частим розвитком менінгіту, пневмонії, остеомієліту, а також переважно підгострим перебігом захворювання.

Принципи діагностики НС:

Для своєчасної постановки діагнозу НС слід ретельно зібрати анамнез матері та новонародженого для виявлення можливих інфекційних чинників ризику та ймовірності їх реалізації. При цьому необхідно пам'ятати про наступне:

- Якщо клінічні ознаки хвороби з'являються у перші 3 доби життя новонародженого, слід звернути особливу увагу на чинники ризику з боку матері (якщо в анамнезі матері є такі дані на додаток до наявних симптомів у новонародженого, потрібно підозрювати НС).
- Якщо клінічні симптоми захворювання вперше з'являються після 3 доби життя дитини, наявність інфекційних чинників ризику в анамнезі матері, як правило, не допомагає диференціювати сепсис від інших проблем, але й не знижує ризик реалізації внутрішньоутробного інфікування.
- При відсутності достовірної інформації про особливості перебігу вагітності, пологів і постнатального періоду, але наявності клінічних ознак відповідно категоріям А та Б, слід провести стандартні обстеження новонародженого для виключення імовірності реалізації анте/інтранатального інфікування.

Особливості тактики постановки діагнозу НС:

- За наявності в анамнезі матері будь-якого із зазначених чинників ризику необхідно уважно спостерігати за станом новонародженого протягом перших 48 годин життя.
- Підозрювати наявність НС за клінічними ознаками потрібно в будь-якої дитини з порушенням функцій кількох систем органів, особливо, якщо інший діагноз не є певним.
- Клінічні ознаки септичного процесу в новонароджених неспецифічні й не завжди відповідають ступеню агресивності мікроорганізму. Це зумовлено як особливостями самого хвороботворного агента, так і характером імунної відповіді організму дитини, що пов'язано з гестаційним віком, фоновою патологією.
- Клінічні ознаки СН можуть маскуватися як синдром дихального дистресу, метаболічні розлади, внутрішньочерепний крововилив, пологову травму тощо. Тому при постановці діагнозу слід бути дуже уважним, комплексно оцінюючи можливі чинники ризику, результати клінічного огляду новонародженого та дані додаткових методів дослідження.
- Клінічний огляд новонародженого повинен бути виконаний ретельно, систематизовано, із залученням за необхідності консилиуму спеціалістів, з обов'язковою динамічною оцінкою стану хворого.
- У найбільш ранні терміни після народження реалізація інфікування відбувається у передчасно народжених дітей. Вони мають підвищену загрозу захворювання у зв'язку з більш суттєвою недостатністю імунного захисту. Зниження реактивності організму в цих новонароджених спричиняє відсутність на початку хвороби характерних клінічних ознак інфекції, тому потребує більш ретельного спостереження та ефективної діагностики для постановки діагнозу СН.

- При імовірності постнатального інфікування особливо слід звернути увагу на клінічні ознаки інфекції у матері безпосередньо при огляді дитини, в якій підозрюють розвиток інфекційного захворювання.

Перелік методів обстеження для підтвердження / виключення септичного процесу в новонароджених:

1. Клінічний загальний аналіз крові (ЗАК) – звернути увагу:

- на лейкоцитоз в I добу (менше 4 та більше $30 \times 10^9/\text{л}$);
- лейкоцитарний індекс – співвідношення незрілих форм нейтрофілів до їх загальної кількості (менше 0,2 – одна з ймовірних ознак можливої інфекції);
- рівень тромбоцитів крові (зниження рівня $< 100 \times 10^9 / \text{л}$ може бути однією з додаткових ознак інфекції).

Рекомендований контроль ЗАК у динаміці спостереження.

2. Кількісне визначення показників гострої фази захворювання (рівня С-реактивного білка, прокальцитоніну).

Рівень С-реактивного білка є «пізнім» маркером бактеріальної інфекції (позитивна прогностична цінність – 95-100%), підвищення збільшення рівня більше 10 г/л свідчить про наявність інфекції.

Одноразове визначення показника у дітей відразу після народження не є інформативним, тому доцільним є повторне визначення рівня з контролем через 24 год. Підтвердженням розвитку реалізації інфікування є зростання у динаміці рівня показника С-реактивного білка.

Визначення рівня С-реактивного білка у динаміці використовується для визначення тривалості антибактеріальної терапії та підтвердження реінфекції.

Рівень прокальцитоніну сироватки крові часто підвищується на початку сепсису ($> 2 \text{ нг/мл}$). Однак немає достатніх доказових даних щодо використання рівня цього показника як маркера НС. Його застосування може бути рекомендовано в комбінації з іншими реагентами гострої фази захворювання, наприклад С-реактивного білка.

3. Показники коагуляції крові та рівень тромбоцитів:

- протромбіновий час,
- частковий тромбoplastиновий час,
- рівень фібриногену;

Дефіцит факторів згортання крові та розлади коагуляції можуть спричиняти дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ) внаслідок інфекції (шоку, аноксії, некротичного ентероколіту, хвороб печінки тощо).

4. Загальний аналіз сечі (ЗАС) – звернути увагу на:

- кількість лейкоцитів – більше 5 в п/з;
- наявність гематурії;
- наявність протеїнурії;
- будь-яка бактеріурія.

5. Дослідження ліквору (якщо не можна виключити менінгіт):

- позитивна культура ліквору (основний) - його відсутність при наявності клінічних та лабораторних даних, що свідчить за менінгіт, не виключає захворювання;

- виявлення збудника методом бактеріоскопії;
- визначення цитозу – 20 та більше клітин в 1 мм³ до 7 доби життя; 10 та більше клітин в 1 мм³ після 7 доби життя;
- білок більше 1 г\л;
- глюкоза ліквора.

6. Мікробіологічне дослідження (згідно наказу МОЗ України № 234 від 10.05.2007 р.) відбираються фекалії, матеріал із зіву, шлункового вмісту (у разі зондового харчування), вмісту трахеї та змив інтубаційної трубки (у разі проведення ШВЛ) в I, III, VII добу та щотижнево з метою виявлення мікроорганізмів, що колонізують середовища новонароджених, їх ідентичність з мікрофлорою матері (при внутрішньоутробній інфекції) та визначення чутливості до антибіотиків.

7. Рентгенологічне дослідження ОГК - при наявності дихальних розладів, ОЧП – при II стадії ЯНЕК.

8. Нейросонографія – як додатковий метод діагностики для виявлення ускладнень та вроджених аномалій.

9. УЗД внутрішніх органів - дозволяє виявити вроджені аномалії, що супроводжують розвиток інфекцій.

10. Імунологічні дослідження сироватки крові.

Визначення концентрації IgM у сироватці крові може бути використано для діагностики внутрішньоутробної інфекції, особливо у випадках тривалого інфікування.

Дослідження цитокінів IL-6 та IL-8, а також рівня CD11b, CD64, за даними літератури, можуть також бути використані як додаткові маркери інфекції у новонароджених. Динамічне визначення цих показників підвищують ступінь їх інформативності. У деяких випадках використання цих показників може бути доцільним при вирішенні питання припинення антибактеріальної терапії.

Лабораторні ознаки СЗР:

- Важкий метаболічний лактат-ацидоз з гіпокапнією, який виник раптово.
- Лейкоцитоз (кількість лейкоцитів у дітей перших 2 діб життя більше 30000, 3-7 діб життя – більше 20000 і старших – більше 15000 в 1 мкл капілярної крові) або лейкопенія (кількість лейкоцитів в 1 мкл крові менше 5000) з нейтрофільним зсувом (кількість нейтрофілів в 1 мкл капілярної крові у дітей 0-2 діб – більше 20000, 3-7 діб – більше 7000, 8 діб і старше – більше 6000) або нейтропенія (відповідно вказаних вище діб життя – менше 5000, 2000 та 1750 в 1 мкл капілярної крові).

- Регенераторний або регенераторно-дегенеративний зсув лейкоцитарної формули при кількості паличкоядерних та більш молодих форм - більше 2000 у мкл (у перші доби життя – більше 5000 у мкл).
- Токсична зернистість нейтрофілів.
- Тромбоцитопенія.
- Анемія.
- Вкорочення або подовження ЧТЧ або ПТЧ, що виникло раптово.
- Підвищення рівня С-реактивного білка або інших гострофазових білків.
- Бактеріємія.
- Гіперглікемія більше 6,5 ммоль/л (до першого прийому їжі).
- Гіперкаліємія 7,0 ммоль/л.

Принципи лікування НС:

Метою лікування НС є попередження летального виходу хвороби, який може бути у випадках несвоєчасності терапії у зв'язку пізньою діагностикою або при неадекватному лікуванні. За літературними даними, терапія НС, яку розпочато у перші 6 год. від початку хвороби, суттєво знижує показник летальності.

Загальними принципами лікування НС є:

- Етіотропне лікування – антибактеріальна терапія (АБТ).
- Патогенетична терапія, яка включає:
 - корекцію водно-електролітного балансу,
 - корекцію КОС,
 - гемодинамічну та респіраторну підтримку,
 - корекцію імунного статусу новонародженого;
 - у випадках розвитку септичного шоку - проведення протишокової терапії.
- Загальногігієнічні заходи та вигодовування:
 - щоденна гігієнічна обробка шкіри та слизових оболонок (гігієнічні ванни) новонародженого,
 - зберігання необхідного теплового режиму та режиму вологості (кювезне виходжування, особливо недоношеності, при температурі повітря не нижче 30⁰С та вологості не нижче 80%);
 - правильне вигодовування, при якому перевага надається використанню нативного материнського молока (залежно від стану новонародженого проводиться грудне вигодовування або годування нативним молоком альтернативними методами: з чашки, через зонд)
 - при відсутності материнського молока використовують адаптовані молочні суміші (перевага надається сумішам з ефектом пробіотиків). При вигодовуванні дітей з клінічними проявами НС добовий калораж повинен складати не менше 80–100 ккал/кг маси тіла.

АБТ є основним кардинальним напрямком у лікуванні НС.

Антибіотики призначають емпірично з урахуванням можливого імовірного спектру збудників інфекції у даного хворого.

Загальними положеннями вибору АБТ є:

- 1) вибір препаратів на початку терапії (до уточнення етіології захворювання) залежить від терміну виникнення перших проявів септичного процесу (РСН, ПСН); умов розвитку ПСН (домашні або госпітальні умови педіатричного або хірургічного відділення, відділення реанімації та інтенсивної терапії); а також локалізації первинного септичного осередку (якщо він є);
- 2) препаратами вибору при лікуванні СН є антибіотики або комбінація антибактеріальних препаратів з переважним бактерицидним типом дії, які мають високу активність до потенціальних збудників сепсису, включаючи збудників - асоціантів (деескалаційний принцип вибору АБТ); при уточненні характеру мікрофлори та її чутливості здійснюється відповідна корекція АБТ);
- 3) при виборі АБТ перевага надається препаратам, які проникають через гематоенцефалічний бар'єр та інші біологічні бар'єри організму та створюють достатню терапевтичну концентрацію в лікворі, речовині мозку та інших тканинах організму (кісна, легенева тощо);
- 4) при виборі комплексу АБТ перевага надається антибіотикам з найменшим рівнем токсичності, а також мають внутрішньовенний шлях введення.

Слід відзначити, що на сьогодні немає єдиного універсального препарату або певної комбінації препаратів, які можна було б однаково ефективно використовувати у будь-якій клінічній ситуації у новонароджених з сепсисом. Тому використовуються певні рекомендовані схеми комбінації антибіотиків. Ефективною вважається АБТ, при проведенні якої впродовж 48 годин досягнуто стабілізації стану хворого або навіть деяке покращення. Відповідно неефективною вважається терапія, при проведенні якої впродовж 48 годин відмічається зростання тяжкості загального стану (з можливим розвитком органної дисфункції). Це є показанням для переходу на альтернативну АБТ.

При РСН антибіотиками вибору, виходячи з імовірної етіології сепсису, вважається комбінація ампіциліну з аміноглікозидами (АГ), переважно амікацином або нетилміцином, або цефалоспорины 2–3-го покоління (цефуроксим натрія, цефотаксим) у комплексі з амікацином або нетілмицином.

При аспірації меконію, коли висока імовірність анаеробної етіології захворювання, ампіцилін або цефотаксим поєднують з метронідазолом або кліндаміцином. При цьому слід пам'ятати, що новонароджені діти виділяють амікацин (та особливо нетилміцин) за більш тривалий період часу, ніж діти більш старшого віку та дорослі. Так, у перші доби життя період полувиведення нетилміцину (у меншій ступені амікацину) збільшений у 2 або навіть у 3 рази залежно від гестаційного віку (ГВ)

новонародженого. У зв'язку з цим інтервал введення амікацину та нетилміцину слід збільшити відповідно масі тіла (МТ) дитини та ГВ при народженні.

При ПСН найважливішу роль відіграють умови виникнення сепсису і локалізація первинних вхідних воріт. Антибіотиками вибору у цьому випадку вважаються: при септичному процесі, який розвинувся у домашніх умовах або в умовах педіатричного стаціонару (переважно пупковий пізній сепсис), ампіцилін або цефалоспорини 3-го покоління – цефотаксим і цефтріаксон у поєднанні з аміноглікозидами. Слід пам'ятати, що цефтріаксон призначається за умови, якщо у новонародженого немає гіпербілірубінемії, оскільки препарат конкурує за зв'язок білірубину з альбуміном, сприяючи таким чином його накопиченню в організмі.

При госпітальному ПСН, особливо у тих випадках розвитку септичного процесу у відділенні реанімації та інтенсивної терапії або в хірургічному відділенні, призначається цефтазидим або імipенем/циластатин, або тикарцилін клавуланат у поєднанні з аміноглікозидами.

Якщо є імовірність того, що сепсис спричинений коагулазонегативними стафілококами або *S. aureus* (переважно шкірний, ринокон'юнктивальний, отогенний, легеневий сепсис), то призначається глікопептид ванкоміцин або оксазолідинон лінезолід (при підозрі на метіцилінрезистентні стафілококи) як монотерапія або у поєднанні з АГ. Слід пам'ятати, що АГ і ванкоміцин мають потенціальну нефротоксичну і ототоксичну побічну дію, тому ванкоміцин як правило не використовують одночасно з АГ. При підозрі на анаеробну етіологію госпітального ПСН призначають цефтазидим або імipенем /циластатин у комбінації з метронідазолом або кліндаміцином.

Тривалість АБТ при вдалому призначенні складає як мінімум 2,5–3 тижні, за виключення АГ, тривалість курсу яких не повинна перевищувати 10 днів. Курс одного й того ж препарату за умов клінічної ефективності може бути подовжений до 3 тижнів. Основою для припинення АБТ є санація первинного і піємічних осередків, відсутність нових осередків, нівелювання ознак СЗР, нормалізація лейкоцитарної формули периферичної крові та числа тромбоцитів.

Повне відновлення функцій систем органів, нормалізація мікроциркуляції, зникнення гепатолієнального синдрому, анемії, стійка прибавка маси тіла відмічаються у значно більш пізні терміни (не раніше 4–6 тижня від початку лікування сепсису). При збереженні вказаних клінічних проявів не слід продовжувати АБТ, є доцільність проведення лише комплексу відновлювальної терапії. При успішному лікуванні менінгіту після санації ліквору при грампозитивній етіології АБТ продовжують ще впродовж 2 тижнів, при грамнегативній етіології – впродовж 3 тижнів, після чого відміняють.

Враховуючи необхідність тривалої та інтенсивної АБТ, суттєву роль

розвитку дисбіотичних порушень у патогенезі інфекційного процесу при СН, доцільно АБТ поєднувати з так званою «терапією супроводження», до якої відноситься одночасне призначення пробіотиків (біфідумбактеріну, лактобактеріну, біфіформу, лактомуну тощо) та антимікотичного препарату флуконазолу (дифлюкан, медофлюкон тощо). При цьому слід мати на увазі, що флуконазол у недоношених дітей виводиться повільніше, ніж у доношених. Тому інтервал введення флуконазола слід збільшити у недоношених дітей залежно від МТ та ГВ при народженні.

Патогенетична терапія СН є важливою складовою лікування новонароджених. Основною метою цієї терапії є оптимізація транспорту кисню в умовах його підвищеної потреби шляхом гемодинамічної та респіраторної підтримки й впливу на імунний статус новонародженого. Корекція життєво важливих функцій організму дитини здійснюється під контролем, який включає наступні параметри: показники КОС, pO_2 ; рівень Hb, Ht; рівень глюкози, креатиніну та сечовини; рівень K, Na, Ca, Mg, за показаннями – рівень білірубіну, активність трансаміназ та інших ферментативних показників; рівень артеріального тиску, ЕКГ.

Інтенсивна патогенетична терапія СН включає наступні напрямки: інфузійна терапія, спрямована на підтримку гемодинаміки, відновлення водного та електролітного балансу, корекцію КОС крові; респіраторна підтримка; протишокова терапія (за необхідності); імунокоригуюча терапія; відновлення функцій основних систем органів.

Інфузійна терапія направлена на відновлення адекватної тканинної перфузії, нормалізацію метаболізму, Hb та Ht, корекцію розладів гомеостазу, зниження концентрації медіаторів СЗР і токсичних метаболітів. З цією метою використовують як кристалоїди, так і розчини колоїдів. Колоїдні розчини – гідрокси-етіл-крахмал (ГЕК), наприклад інфукол, свіжозаморожена плазма (СЗП). Недоцільне використання розчину альбуміну, який при введенні виходить з судинного русла у тканини організму, таким чином викликаючи та підсилюючи внутрішньотканинні набряки. СЗП вміщує антитіла (АТ), білки, крім того, є донатором антитромбіну ІІІ, рівень якого суттєво знижується при розвитку септичного процесу, що зумовлює депресію фібринолізу й може сприяти розвитку синдрому ДВЗ. Тому СЗП особливо показана при розвитку ДВС синдрому у новонароджених. Колоїдні розчини вводять з розрахунку 15–20 мл/кг МТ дитини бажано у перші 5–10 зв. інфузійної терапії крапельно. Кристалоїди вводять у середньому з розрахунку 30–60 мл/кг МТ, але в окремих випадках за наявності показань, наприклад при ексікозі, можна вводити і у більших дозах.

Інфузійна терапія включає також розчини калію, кальцію, магнію, а при необхідності парентерального харчування – розчини амінокислот (АК). За умов тканинної гіперперфузії (дистальний ціаноз, ознаки стазу), показано використання допаміну, який у дозі від 5 до 10 мкг/кг/хв. підвищує АТ за рахунок збільшення серцевого викиду при мінімальному

впливі на системний судинний опір. У дозі 10–15 мкг/кг/хв. допамін підвищує АТ за рахунок збільшення серцевого викиду та артеріальної вазоконстрикції. При порушеннях серцевої та серцево-судинної діяльності може використовуватися добутамін, який також підвищує серцевий викид і покращує доставку до тканин та засвоєння кисню.

Респіраторна підтримка не менш важлива, ніж підтримка гемодинаміки, оскільки легені є одним з перших органів мишенів при СН. Гостра дихальна недостатність – одна з провідних ознак ПОН, тому стан новонародженого з сепсисом потрібно обов’язково контролювати у цьому напрямку. Оптимальний рівень насичення крові киснем (pO_2 вище 92%) можна підтримувати різними методами кисневої терапії (лицьова маска, носові катетери), при їх неефективності потрібен перевід дитини на штучну вентиляцію легень (ШВЛ).

Септичний шок (СШ) є найбільш загрозливим явищем СН, летальність при якому перевищує 50–60%. Основними патогенетичними складовими СШ є вкрай важка форма СВР з високим рівнем прозапальної активності, яка у пізній фазі шоку переходить у стадію «медіаторного хаосу» - найвищий рівень напруги адаптивної реакції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи зі зривом адаптивних механізмів у пізній фазі шоку (явища скритої або явної наднирникової недостатності, недостатності функції щитоподібної залози, гіпофізарна дисрегуляція, розвиток ДВС до ознак повного незгортання крові внаслідок тромбоцитопатії і коагулопатії споживання. При СШ обов’язково мають місце тяжкі форми ПОН.

За наявності СШ новонародженим може бути показано проведення інфузійної терапії з включенням катехоламінів, оскільки без них немає ефекту стабілізації АТ. При лікуванні у пізній стадії шоку з цією ж метою показані глюкокортикоїди (ГК). Терапія низьким дозами ГК (гідрокортизон 3–5 мг/кг МТ, але не преднізолон або дексаметазон, впродовж 5–7 діб) дозволяє купірувати скриті форми наднирникової недостатності та забезпечити резервні можливості гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи.

Використання **імунокоригуючої терапії** при НС до цього часу є дискутабельним. За даними літератури, для проведення імунокорекції при НС використовують препарати поліклональних антитіл – імуноглобулінів для внутрішньовенного введення (ІГВВ). Застосування ІГВВ у новонароджених патогенетично обґрунтовується тим, що концентрації IgM та IgA в неонатальному періоді є вкрай низькими і починають підвищуватися лише починаючи з 3-тижневого та 3-місячного віку відповідно. Це зумовлює так звану «фізіологічну гіпоамаглобулінемію новонароджених», більш виражену у недоношених дітей. При СН проблема «фізіологічної гіпоамаглобулінемії» супроводжується також зниженням рівня IgG. Слід пам’ятати, що в організмі хворої дитини утворюється надлишок продуктів порушеного обміну речовин, продуктів

клітинного реагування. Накопичення цих речовин, які є ендogenousними токсичними субстанціями, викликає інтоксикацію, що призводить до порушення нормальної міжклітинної взаємодії під час імунної відповіді.

ІГВВ, зв'язуючи та елімінуючи значну кількість компонентів, що спричиняють інтоксикацію організму, сприяють деблокуванню рецепторів та нормалізації експресії антигенів. Вони також сприяють відновленню здатності фагоцитів та ефекторів природної цитотоксичності (натуральні кілери, Т-лімфоцити тощо) здійснювати протиінфекційний захист, збільшують кількість відповідних рецепторів різноманітних клітинних популяцій, здатних відповідати адекватною реакцією на вплив бактеріальних індукторів, гормонів, інтерферонів та інших біологічно активних речовин. Таким чином, ІГВВ сприяють підвищенню чутливості імунокомпетентних клітин організму до антибактеріальної терапії та підвищують протиінфекційний захист.

Доношеним новонародженим доцільно введення ІГВВ до досягнення рівня IgG в крові не менше 7–8 г/л, недоношеним новонародженим – не менше 4 г/л. Добова доза при цьому складає від 500 до 800 мг/кг МТ, тривалість курсу - від 3 до 6 діб. Застосування ІГВВ повинно проводитися у максимально ранні терміни при виявленні клінічних ознак СН. Найбільш ефективним у сучасній неонатологічній практиці при лікуванні СН вважається імуноглобулін, збагачений IgM. Єдиним імуноглобуліном для внутрішньовенного введення, який містить IgM, є Пентаглобін (Биотест Фарма, Германия). Наявність у препараті імуноглобуліну класу М – першого імуноглобуліну, який утворюється у відповідь на антигенне подразнення та який містить антитіла до ендотоксину та капсулярних антигенів бактерій, зробило його досить ефективним при лікуванні тяжких захворювань. Завдяки певним структурним перевагам, антитіла класу IgM мають, порівняно з антитілами класу IgG, у 1000 разів більшу активність опсонізації, у 100 разів більшу силу аглютинації та фагоцитарної активності та у 400 разів сильніше активують специфічний комплемент. Застосування Пентаглобіну в терапії СН обґрунтовано у відповідності з концепцією доказової медицини. Більш висока ефективність Пентаглобіну, порівняно зі стандартними IgG-імуноглобулінами, у якості ад'ювантної терапії сепсису і СШ була доказана у 4 метааналізах [Alejandria A.R., 2002; Neilson A.R., 2005; Norrby-Teflund A., 2006; Kreymann K.G., 2007]. За даними Крейманна, у групі дітей і новонароджених відносний ризик летального кінця при включенні у терапію сепсису Пентаглобіну зменшується на 50% у порівнянні з 37% на фоні терапії стандартними внутрішньовенними IgG-імуноглобулінами. Таким чином, терапія з використанням Пентаглобіну є патогенетично виправданою і дозволяє поєднувати різні механізми дії для нівелювання симптомів СЗР, викликані бактеріями і токсинами.

Крім ІГВВ, для імунокорекції при СН, який супроводжується абсолютною нейтропенією (менше $1,5 \cdot 10^9$ /л нейтрофілів в аналізі

периферичної крові), використовують групу рекомбінантних гранулоцитарних або гранулоцитарно-макрофагальних факторів росту. Препарати призначають з розрахунку 5 мкг/кг/добу МТ хворого впродовж 5–7 діб. Слід пам'ятати, що терапевтичний ефект відмічається лише на 3–4 добу лікування.

При СН, який перебігає на фоні абсолютної лімфопенії, коли число лімфоцитів периферичної крові менше $2 \times 10^9/\text{л}$, показано призначення рекомбінантного інтерлейкіну 2 людини – Ронколейкіну®. Ронколейкін® є аутокринним ростовим фактором для лімфоцитів, прискорює їх проліферацію, диференціювання та виконання своїх ефекторних функцій. У відповідності з міжнародними критеріями при оцінці виживання на 28 добу після введення препарату, включення Ронколейкіну® до комплексної етіотропної та патогенетичної терапії СН дозволяє вірогідно зменшити рівень летальності - до 8% проти 20% при традиційній терапії [Ашиткова Н.В. та соавт., 2008; 2009]. Визначальним також є той факт, що до 29 доби від початку імунотерапії Ронколейкіном® практично у половини дітей (49,4%) були сановані осередки інфекції, нормалізувалися лабораторні показники, що сприяло їх видужанню та виписки зі стаціонару. Аналогічно у групі порівняння при стандартній терапії подібна ситуація спостерігалася лише у 16,7% дітей. Зниження показників летальності, скорочення тривалості санації осередків інфекції і крові, нормалізація показників гемограми та імунного статусу, зменшення інтенсивності СЗР відповіді свідчать на користь високої клінічної ефективності Ронколейкіну®.

Відновлювальна терапія при СН починається після зникнення симптомів токсикозу. У цей період у дітей висока імовірність розвитку суперінфекції. Крім того, при цьому можливо виникнення нових інфекційних процесів внаслідок активації аутофлори та дисбіозу. Тому під час відновлювального періоду доцільна ізоляція хворої дитини від інших пацієнтів відділення, суворе дотримання правил гігієнічного режиму, корекція біоценозу кишечника, проведення антимікотичної терапії та забезпечення грудного вигодовування.

Доцільно також застосування метаболічної терапії, спрямованої на відновлення окислювальних внутрішньоклітинних процесів, підвищення анаболічної спрямованості обміну речовин. З цією метою показано призначення комплексу вітамінів, незамінних амінокислот, ферментів. При значних порушеннях імунного гомеостазу, що підтверджені лабораторними дослідженнями, показано проведення імунотерапії. У цей період залежно від характеру імунних порушень можуть застосовуватися такі препарати, як лікопід, поліоксидоній, рекомбінантні α -інтерферони (Віферон). Особливу увагу слід приділити терапії, спрямованій на відновлення функціональної активності окремих систем органів.

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Т.М. Клименко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Легочная гипертензия новорожденных – это клинический синдром, характеризующийся отсутствием возможности легочного кровообращения снижать или поддерживать уже сниженное легочное сосудистое сопротивление при рождении, сопровождается выраженной легочной гипертензией и, вследствие этого, право-левым внутрисердечным шунтированием крови и рефрактерной артериальной гипоксемией. Шунтирование происходит через открытый артериальный проток (ОАП) и/или овальное окно при отсутствии сопутствующих пороков сердца. Приблизительно в 20% случаев шунт происходит только через овальное окно. По различным данным, персистирующее фетальное кровообращение (ПФК) встречается у 8-20% детей с легочной гипертензией и развивается на фоне легочных, внелегочных и сердечных патологических процессов. Без использования современных методов интенсивной терапии и реанимации смертность среди таких больных может достигать 80%. Код по МКБ-10- P29.3 Стойкое фетальное кровообращение у новорожденных. Впервые термин «персистирующее фетальное кровообращение» (ПФК) был предложен Герсони в 1969 году и характеризовался как состояние при котором у новорожденных, находившихся на искусственной вентиляции легких 100% кислородом, наблюдалась выраженная гипоксемия с PaO_2 менее 37,5 мм рт.ст. при структурно нормально сформированном сердце. В последующем вместо ПФК стал более популярным термин «легочная гипертензия». Легочная гипертензия (ЛГ) подразделяется на «транзиторную легочную гипертензию» (ТЛГ) и «персистирующую легочную гипертензию» (ПЛГ), среди вариантов которой выделяют идиопатическую ЛГ – синоним первичной ПФК. Как правило, причиной ТЛГ является гипоксия любого генеза, причиной ПЛГ – хроническая внутриутробная гипоксия. Принято различать первичную и вторичную формы ЛГ.

- Первичная ЛГ развивается у новорожденных, не имеющих клинические и рентгенологические признаки легочной патологии. Стойкая гипоксемия развивается вскоре после рождения, но при этом уровень $PaCO_2$ остается нормальным или умеренно сниженным. Возможной причиной является первичное нарушение функции механизмов легочной вазодилатации.
- Вторичная ЛГ возникает у новорожденных с тяжелыми, преимущественно паренхиматозными, заболеваниями легких и усложняет их течение и прогноз. Чаше ЛГ сопровождает синдром аспирации меконием (САМ), пневмонии,

респираторный дистресс-синдром (РДС), диафрагмальные грыжи и другие формы легочной гипоплазии. Легочная вазоконстрикция при этом в значительной степени связана с гипоксией.

По сводным данным, частота ПЛГ составляет 1-3 на 1000 живорожденных, наиболее типичны для доношенных и переносимых новорожденных. Частота ПЛГ почти в 5 раз чаще наблюдается у детей, извлеченных путем кесарева сечения, по сравнению с детьми, рожденными через естественные половые пути. Длительное время считалось, что недоношенные дети имеют недостаточно развитый мышечный слой в артериолах для того, чтобы поддерживать высокое легочное сосудистое сопротивление после рождения, но, по современным представлениям, около 15%-35% детей с ПЛГ составляют недоношенные дети. Развитие гладкой мускулатуры, окружающей легочные артериолы, происходит ближе к концу гестации (более 28 недель), поэтому легочная гипертензия – проблема чаще встречающаяся у переносимых, доношенных и недоношенных детей старше 34 недель гестации. Эмбриональное легочное кровообращение испытывает сильные изменения в структуре и функциях сосудов в процессе их роста. Ввиду того, что плацента, а не легкое, служит органом обмена газа, менее чем 10% смешанной крови, изгнанной из желудочка, циркулирует через легочную сосудистую систему, а большинство крови из правого желудочка выходит в артериальный проток, поступает в аорту, откуда через восходящую аорту к верхним конечностям и голове (рис. 1).

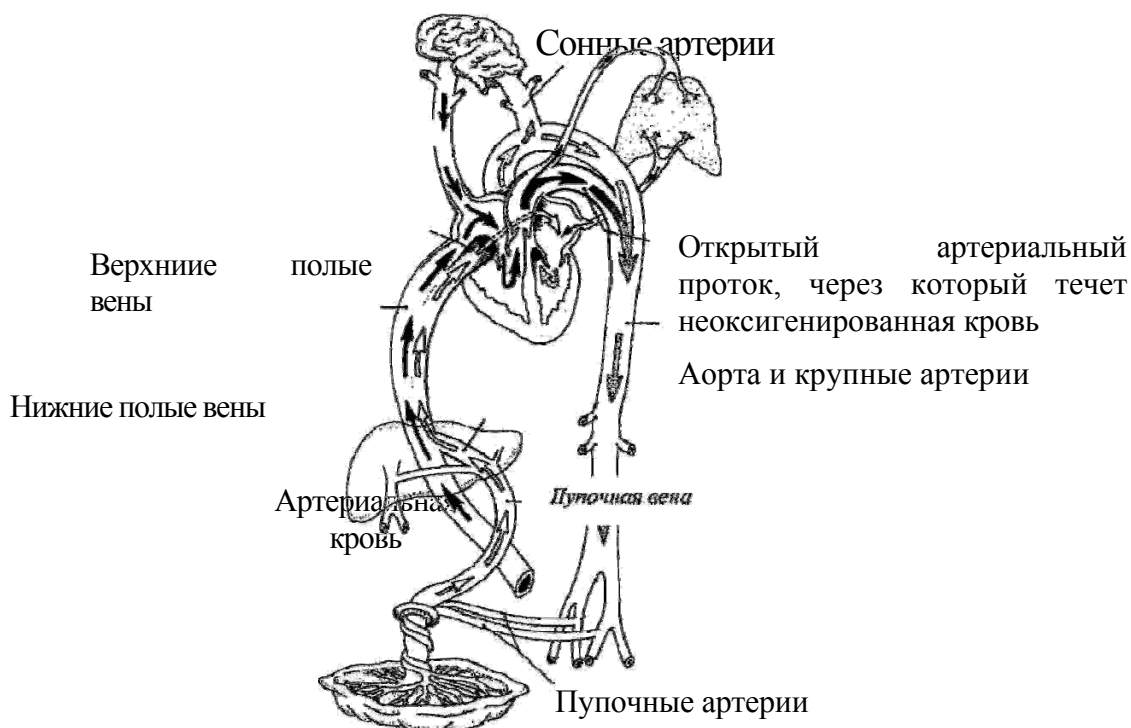


Рисунок 1. Особенности гемодинамики плода

Несмотря на повышение давления в легочной сосудистой системе, легочное сосудистое сопротивление (PVR) повышается вместе с увеличением гестационного возраста, т.е. сосудистый тонус плода возрастает к концу беременности и остается высоким до начала рождения. Таким образом, давление в легочной системе внутриутробно равноценно системному давлению благодаря повышенному легочному сосудистому сопротивлению. Перед рождением плод должен быстро подготовить свою кардиореспираторную систему к новым требованиям внеутробной жизни. Если новорожденные в состоянии достичь или подтвердить нормальное уменьшение легочного сосудистого сопротивления сразу после рождения, результатом являются дыхательные расстройства, гипоксемия и, как следствие, ПЛГ.

Регуляция легочного кровотока обеспечивается за счет баланса между факторами, которые вызывают активное сужение легочных сосудов и теми, которые вызывают расширение на фоне начавшегося дыхания (табл. 1).

Таблица 1.

Факторы, модулирующие легочное сосудистое сопротивление новорожденных во время перестройки легочной циркуляции. [Kinsella J, Abman S. 1995].

Снижение ЛСС	Повышение ЛСС
<p>Эндогенные медиаторы и механизмы</p> <p>Кислород.</p> <p>Оксид азота.</p> <p>Простагландины: I2, E2, D2</p> <p>Аденозин, АТФ.</p> <p>Магний.</p> <p>Брадикинин.</p> <p>Предсердный натрийуретический фактор.</p> <p>Алкалоз.</p> <p>Активаторы калиевых каналов.</p> <p>Гистамин.</p> <p>Стимуляция n. vagus</p> <p>Ацетилхолин.</p> <p>Стимуляция β-адренорецепторов.</p> <p>Механические факторы</p> <p>Раздувание легкого.</p> <p>Структурные изменения легочных сосудов.</p> <p>Изменение объема интерстициальной жидкости.</p> <p>Перепады давления.</p>	<p>Эндогенные медиаторы и механизмы</p> <p>Гипоксия.</p> <p>Ацидоз.</p> <p>Эндотелин -1.</p> <p>Лейкотриены, тромбоксаны</p> <p>Фактор активации тромбоцитов.</p> <p>Активатор кальциевых каналов.</p> <p>Стимуляция α-адренорецепторов.</p> <p>Простагландин F2α</p> <p>Механические факторы</p> <p>Избыточный или недостаточный объем легких.</p> <p>Чрезмерная мускулинизация, перестройка сосудов.</p> <p>Изменение механических свойств гладкой мускулатуры.</p> <p>Гипоплазия легких.</p> <p>Альвеолярная капиллярная дисплазия.</p> <p>Тромбоэмболия легких.</p> <p>Расширение легочной артерии.</p> <p>Дисфункция желудочков, венозная гипертензия.</p>

Легочный сосудистый кровоток после рождения характеризуется быстрым повышением давления, снижением легочного сосудистого сопротивления и очистки легкого от фетальной жидкости. Легочные эндотелиальные клетки играют важную роль в легочном сосудистом сопротивлении, воздействуя через многочисленных посредников на гладкомышечные клетки сосудов.

Первоначальными продуктами эндотелиальных клеток, ответственными за сосудистое легочное сопротивление являются окись азота и метаболиты арахидоновой кислоты. Продукция оксида азота критически возрастает в момент рождения. Выброс эндотелиальными клетками легких двух синтаз – окиси азота (eNOS) и растворимую гуанилатциклазу (sGC), возрастает в конце беременности. В конечном счете, увеличение продукции оксида азота и гуанилатциклазы активирует синтез циклического гуанозинмонофосфата (cGMP), находящихся в гладкомышечных клетках сосудов, которые усиливают вазорелаксацию за счет снижения концентрации внеклеточного кальция (рис. 2).

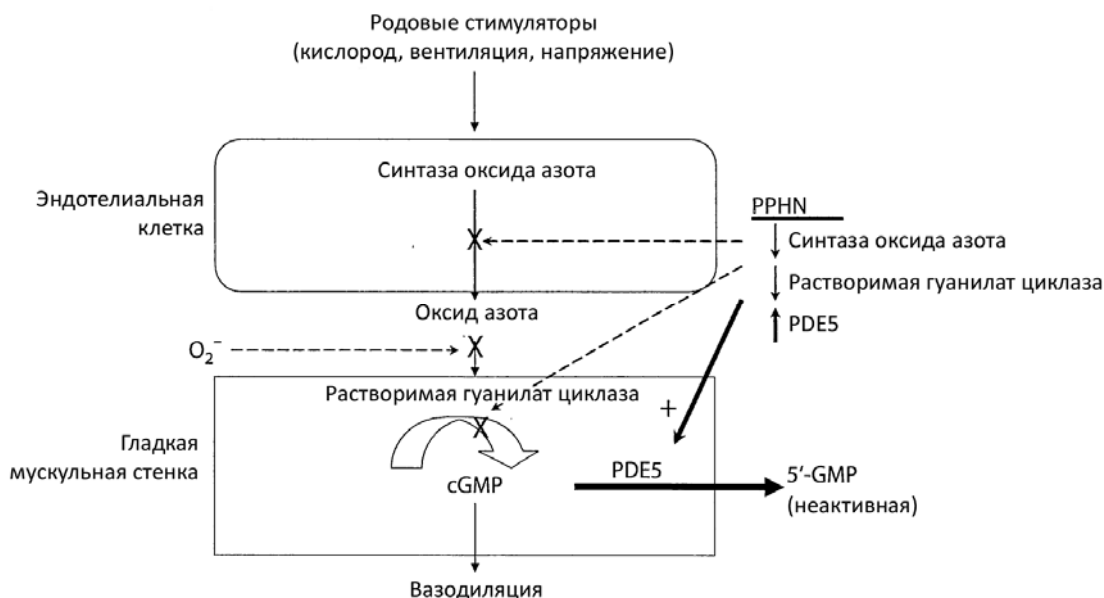


Рис. 2. Сигнальные пути в фетальном легочном кровообращении.

В первые минуты после родов, для обеспечения нормальной жизнедеятельности, высокое легочное сопротивление, которое было во внутриутробном периоде, должно подвергнуться резкому падению. Это падение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) позволяет восьмикратно увеличивать легочный кровоток, а также позволяет легким стать органом, участвующим в газообмене. Такие механизмы, как повышенное напряжение кислорода, вентиляция, shear stress, участвуют в нормальном падении легочного сопротивления при рождении. Эти физиологические стимулы непосредственно снижают ЛСС путем изменения продукции некоторых вазоактивных веществ: повышения свободных эндогенных дилататоров, таких как оксид азота (NO) и простоциклин (Pgl2) и снижение активности вазоконстрикторов, таких как эндотелин-1 (ET-1). В

течении нескольких минут после родов высокий легочной кровотока внезапно повышает shear stress и расширяет сосудистую мускулатуру, приводя к структурной реорганизации стенок сосудов, которая включает в себя утолщение эндотелия и утоньшение гладкомышечных клеток и матрикса. Таким образом, возможность приспособиться к повышению кровотока требует быстрой функциональной и структурной адаптации, чтобы обеспечить нормальное послеродовое снижение напряжения в легочных сосудах.

Некоторые новорожденные не могут достичь или поддержать нормального снижения ЛСС при рождении, что приводит к серьезному респираторному дистрессу и гипоксемии, которые обозначаются как ПЛГН. Этот симптомокомплекс является серьезной клинической проблемой у доношенных и недоношенных новорожденных.

Сигнальные пути NO и простаглицлина в регуляции сосудистого тонуса. NO синтезируется нитроксид синтетазой (NOS) из терминальных нитрогеновых групп L-аргинина. NO стимулирует гуанилатциклазу для увеличения внутриклеточной cGMP. Простаглицлин (PGI₂) – метаболит арахидоновой кислоты, который формируется циклооксигеназой (COX-1) и простаглицлинсинтетазой (PGIS) в сосудистом эндотелии. PGI₂ стимулирует аденилатциклазу в гладкомышечной клетке сосудов, которая повышает внутриклеточный cAMP. cGMP и cAMP не напрямую снижают концентрацию кальция, что приводит к миорелаксации и, затем, к вазодилатации. Специфические фосфодиэстеразы гидролизуют cGMP и cAMP и таким образом регулируют интенсивность и продолжительность их сосудистых эффектов.

Путь образования простаглицлина – это другой потенциально важный вазодилататорный путь при нормальном переходе к внеутробной жизни. Циклооксигеназа (COX) - это фермент, который превращает простаглицлин из арахидоновой кислоты. Как COX-1, так и COX-2 найдены в легком, но COX-1 является регулятором, образующимся в позднем сроке гестации. Есть вероятность, что рост концентрации эстрогенов в позднем периоде гестации может играть роль в регулировании синтеза PGI₂, что приводит к росту продукции простаглицлина в позднем периоде беременности и раннем неонатальном периоде. Простаглицлин взаимодействует с аденилатциклазой, чтобы увеличить уровень межклеточного cAMP, который приводит к вазорелаксации. Во время рождения многие факторы регулируют вышеупомянутые пути. Самым критическим моментом для таких переходных состояний является механическое расправление легких, уменьшение уровня углекислоты и нарастание уровня кислорода в легких. В эксперименте на ягнятах доказано, что при вентиляции без изменения напряжений углекислоты или кислорода, поток легочной крови сразу после рождения возрастает приблизительно в два-три раза. Кислород стимулирует деятельность как eNOS, так и COX-1 сразу после рождения, приводя к увеличению уровня NO и простаглицлинов. Кислород также

стимулирует реакцию аденозинтрифосфата в оксигенированных эритроцитах, которые усиливают деятельность как eNOS, так и COX-1. Газовый и кислотно-основной гомеостаз оказывает мощное влияние на легочную циркуляцию (рис.3). Противоположное воздействие оказывает высокий уровень углекислого газа в крови. Повышение парциального давления CO_2 обладает прямым вазоконстрикторным эффектом на легочные сосуды. Алкалоз понижает легочную вазоконстрикцию, вызванную гипоксией, но не устраняет ее полностью. Соответственно, повышение концентрации водородного иона (снижение pH) вызывает спазм легочных сосудов.

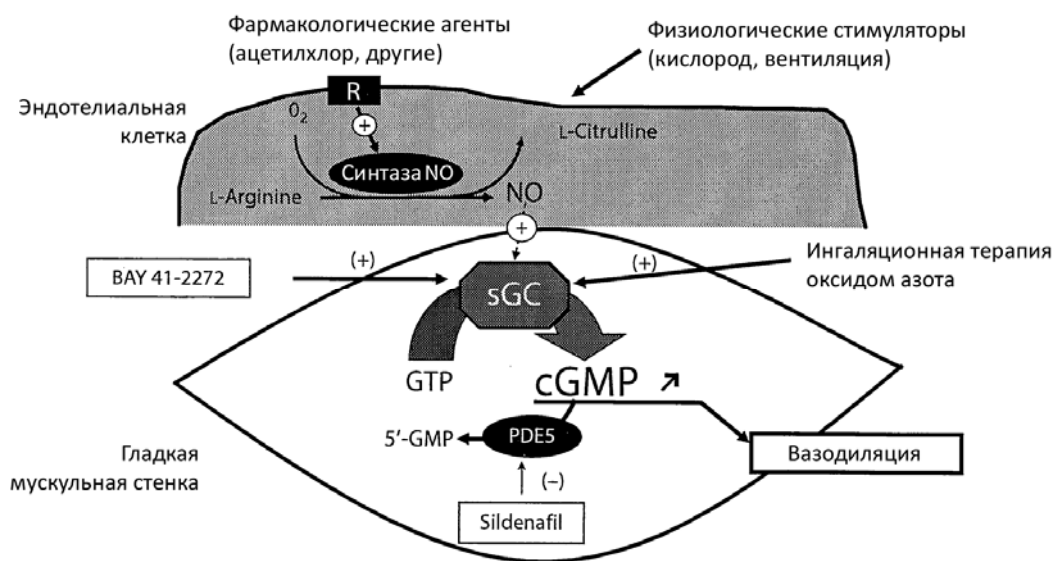


Рис.3. Механизм реакции сосудов на эндогенный или экзогенный оксид азота в экспериментальных моделях ПЛГН.

Механизмы, отвечающие за развитие ПЛГН при нарушении газового и кислотно-основного гомеостаза, можно представить следующим образом:

1. Угнетение процессов окислительного фосфорилирования - нарушение внутриклеточного соотношения между АТФ и АДФ способствует интрацитоплазматическому увеличению концентрации кальция, приводящего к вазоконстрикции.
2. Увеличение уровня активных кислородных радикалов приводит к нарушению соотношения сульфгидрильных групп внутри внеклеточных кальциевых каналов.
3. Влияние на активность синтеза *in situ* вазоактивных пептидов (эндотелинов, лейкотриенов).

По патогенетическому механизму возникновения ПЛГН условно можно разделить на несколько групп:

А. Нормальная морфология сосудов легких на фоне нарушения функции миокарда или высокой реактивности легочных сосудов.

1. Асфиксия
Гипоксия, гиперкапния, ацидоз.
 - Левожелудочковая недостаточность, приводящая к застойной венозной легочной гипертензии и последующей ЛГН с правым шунтом крови через ОАП и овальное отверстие.
2. Синдром аспирации мекония
Сужение сосудов в результате альвеолярной гипоксии.
 - Возрастание сосудистого сопротивления за счет воздушных ловушек и перерастяжения легочной ткани.
Сопутствующие эффекты тяжелого паренхиматозного повреждения.
Морфологические изменения в легочных сосудах у некоторых детей.
3. Сепсис/пневмония
Инфекция, приводящая к выраженной воспалительной реакции.
 - Высвобождение цитокинов и превышение нормального уровня в крови и активация других сосудистых медиаторов, увеличивающих сопротивление легочных сосудов.
 - Тяжелое повреждение легочной паренхимы, сопровождающееся выраженной гипоксией.
4. Синдром дыхательных расстройств
 - Болезнь гиалиновых мембран.
 - Транзиторное тахипноэ.
 - «Шоковое легкое».
5. Тромбообразование с высвобождением вазоактивных медиаторов
6. Синдром «повышенной вязкости крови» (полицитемия, увеличение концентрации белка в плазме крови и др.).

В. Морфологические нарушения в легочных сосудах

1. Снижение объема сосудистого русла за счет мускулинизации стенки прекапиллярных артериол, на фоне хронической внутриутробной гипоксии.
 - Внутриутробное закрытие артериального протока.
 - Идиопатическая ПЛГН.
2. Снижение площади васкулярного ложа на фоне гипоплазии легких
 - Первичная гипоплазия легких.
 - Врожденная диафрагмальная грыжа.
 - Поликистоз легких.
 - Другие врожденные пороки развития легких.

С. Врожденные пороки сердца

1. Обструкция тракта выброса левого желудочка.
2. Аномалия легочного венозного возврата.
3. Аномалия Эбштейна.
4. Кардиомиопатия.
5. Другие структурные нарушения, в результате которых возникает шунт крови справа налево.

Характерными признаками персистирующей легочной гипертензии у новорожденных являются:

1. Подозрение на ЛГ возникает, когда, несмотря на «жесткие» параметры вентиляции (пиковое давление на вдохе – PIP – 35 – 40 мм рт.ст., а в конце выдоха 4- 5 см вод.ст.) и использование больших концентраций кислорода (FiO₂ более 0,4), у ребенка сохраняется выраженная гипоксемия, цианоз. Тахипное обычно не сопровождается втяжением уступчивых мест грудной клетки.

2. Отсутствие тяжелого паренхимального легочного заболевания для объяснения причин легочной гипертензии и наличие рентгенологических признаков для вторичной ПЛГН. При этом новорожденные могут иметь легочную патологию, например, САМ, РДС или постасфиксическую пневмопатию, но гипоксемия будет диспропорционально тяжелой для рентгенологических изменений и у больного не будет затруднения с элиминацией углекислого газа. Исключение могут составлять дети с тяжелым паренхимальным легочным заболеванием, имеющие высокое давление в легочной артерии, но при этом также имеющие высокое PaCO₂, и тяжелая гипоксемия в этом случае будет вторична. Причина гипоксемии в этом случае - нарушение диффузии или внутрилегочное шунтирование крови .

3. Наличие право-левого шунта крови через ОАП, диагностированного при УЗИ сердца с применением доплерографии. При отсутствии ОАП шунт крови может быть обнаружен через овальное окно.

4. Эхокардиографическим методом доказанное отсутствие врожденных структурных аномалий сердца.

Для диагностики ЛГ используют следующие функциональные тесты:

1. Гипероксический тест. Ребенку дают дышать чистым кислородом в течение 10 мин через маску или эндотрахеальную трубку. Тест сравнивает оксигенацию в крови до впадения и после впадения артериального протока, определяя SpO₂ или PaO₂ на правой руке и на левой ноге (артериальный проток впадает в аорту дистальнее места отхождения правой подпочечной артерии). Тест считают положительным, если SpO₂ справа больше на 20%, чем слева, а PaO₂ справа больше на 15 – 20 мм рт.ст., чем слева.

2. Гипервентиляционный гипероксический тест. В течение 10 – 15 мин проводят гипервентиляцию с частотой 70 – 90/мин и FiO_2 -1,0. Тест считают положительным при исчезновении цианоза, повышении SpO_2 и увеличении $\text{PaO}_2 > 100$ мм рт.ст. Гипероксия и гипервентиляция вызывают расширение легочных артерий и тем самым снижают легочное АД. Тест помогает исключить ВПС «синего» типа.

Лабораторная диагностика включает в себя:

1. Клинический анализ крови, для исключения полицитемии, так как существует линейная зависимость между гематокритом и легочным сосудистым сопротивлением (при гематокрите выше 0,7 легочное сосудистое сопротивление увеличивается).
2. Ионограмма. Гипогликемия и гипокальциемия способствует снижению ударного объема сердца, что усиливает гипоксемию и снижение артериального давления, которые в свою очередь влияют на легочное сосудистое сопротивление и право-левое шунтирование.
3. Газовый анализ крови помогает выявить нарушения кислотно-щелочного состояния. Рефрактерная гипоксемия является основным лабораторным диагностическим критерием ЛГ. Как следствие гипоксемии, отмечается стойкий метаболический ацидоз с pH крови $< 7,25$ и дефицитом ВЕ больше (-10).

Рентгенограмма грудной клетки в начальных стадиях выявляет обеднение малого круга кровообращения и «прозрачные» легкие, а при развитии сердечной недостаточности - отек легких и кардиомегалию. Рентгенологическое исследование выявляет и легочную патологию при вторичных формах ЛГ: врожденные аномалии легких и диафрагмы, синдром дыхательных расстройств, аспирационный синдром, пневмонии, баротравму паренхимы и др., при этом рентгенологическая картина не коррелирует с тяжелой рефрактерной гипоксемией. Также одним из способов диагностики степени легочной гипертензии у новорожденных является определение состояния легочной артерии, сердца и легочного рисунка.

Дополнительно определяют величину индекса Мура, индекса Шведеля и кардиоторакального индекса (КТИ). При величине индекса Мура 36-40%, индекса Шведеля 0,4-0,5 см, КТИ 55-59% диагностируют ЛГ легкой степени; при величине индекса Мура 41-45%, индекса Шведеля 0,5-0,6 см, КТИ 60-64% диагностируют ЛГ средней степени; при величине индекса Мура $> 46\%$, индекса Шведеля $> 0,7$ см, КТИ $> 65\%$ диагностируют ЛГ тяжелой степени.

Электрокардиография используется для исследования сердечной функции, структуры и гемодинамики в целом.

Пульсоксиметрия или транскутанный мониторинг кислорода на участках кожи, кровоснабжающейся преддуктальной (правая рука) и постдуктальной кровью (левая рука, ноги, грудь, живот)

Метод эхокардиографии позволяет определить следующие показатели, очень важные для постановки диагноза «легочная гипертензия» и позволяющие подобрать адекватную терапию:

- Наличие ВПС.
- Выявления уровня, направления и значимости шунтирования крови через фетальные коммуникации ЛГ.
- Определение величины давления в легочной артерии и его динамического контроля:
- Оценка соотношения систолических временных интервалов легочного кровотока.
- Определение транстрикуспидального градиента, оцениваемого по трикуспидальной регургитации.
- Определение ряда косвенных критериев повышенного давления в легочной артерии: дилатация правых отделов сердца, плоское движение межжелудочковой перегородки, отсутствие мезо/протодиастолического коллапса «А-волной» клапана легочной артерии. Хотя и с приблизительной точностью, эти критерии нужно учитывать при комплексном эхокардиографическом исследовании новорожденных с подозрением на легочную гипертензию.
- Оценку структуры сердца, его размеров и функции.

Алгоритм диагностики ПЛГ у новорожденных (Стефанов Г.С., 1999)

Основные критерии	Дополнительные критерии	Факторы риска развития ПЛГ
1. Цианоз: - рефрактерный - несоответствующий умеренным сердечно – легочным нарушениям 2. Необходимость проведения ИВЛ с «жесткими параметрами» (FiO_2 0,8 – 1,0; частота более 60 в 1 мин, $\text{PIP} > 35$ см вод. ст.)	Раннее появление клинических симптомов (24 -28ч после рождения). Исключить вторичную ПЛГ. Шум в сердце при трикуспидальной регургитации, шунтирование через боталлов проток, овальное окно	1. Перинатальные: - внутриутробная гипоксия - асфиксия - кесарево сечение - сахарный диабет матери - прием матерью в родах нестероидных противовоспалительных средств - гипотермия новорожденного

3. Тяжелая, рефрактерная гипоксемия ($PaO_2 < 45$ мм рт. ст. при $FiO_2 1,0$) 4. Альвеолярно – артериальный градиент по кислороду ($AaDO_2 > 500$ мм рт.ст., $OI > 12$)	Полицитемия; гипокальциемия; гипогликемия	2. Легочная патология: - аспирация мекония - СДР I типа - тяжелая пневмония (особенно В – стрептококковая) - врожденные аномалии легких, диафрагмальная грыжа - баротравма и волюмотравма легочной паренхимы
5. Постдуктальное PaO_2 или TcSat O ₂ ниже преддуктального на 10 мм рт.ст или на 10% и более соответственно 6. Повышение PaO_2 мм рт.ст. или TcSat O ₂ > 95% при гипервентиляционной ИВЛ и $FiO_2 1,0$		3. Другие: - СДРвт при сепсисе и любом шоке - врожденные нервно – мышечные болезни
7. Эхо КГ признаки: - РАР на уровне SAP или выше его - право – левое или бидиректоральное шунтирование через боталлов проток и / или овальное окно - дилатация правых отделов сердца и нарушение кинетики клапана легочной артерии	Рентгенологические признаки обеднения малого круга кровообращения ЭКГ – признаки перегрузки правых отделов сердца: $RII > 0,3$ mV $RIIRV 1,2 > 2,1$ mV	

Лечение легочной гипертензии имеет целью поддержание нормального уровня оксигенации крови и величины доставки кислорода к тканям. При этом в первую очередь ориентируется на два естественных фактора, обеспечивающих дилатацию легочных сосудов - уровень PaO_2 и расправление легких.

Лечение ЛГ включает в себя:

1. Общие мероприятия, направленные на поддержание температурного режима, как в родильном зале, так и в момент транспортировки; строжайшее соблюдение лечебно-охранительного режима; постоянный мониторинг витальных функций.

2. Коррекцию метаболических нарушений и кислотно-основного состояния крови, таких как: ацидоз, гипогликемии, гипокальциемии, анемии, полицитемии.

3. Поддержание системного артериального давления и адекватной перфузии тканей, путем проведения адекватной инфузионной терапии.

4. Улучшение альвеолярной оксигенации с помощью контролируемой ИВЛ.

5. Увеличение легочного кровотока: создание и поддержание преимущественно метаболического алкалоза (рН в пределах 7,45 - 7,55); использование селективных и общих вазодилататоров и инотропных препаратов; применение экстракорпоральных методов оксигенации.

6. Патогенетическая терапия, в дальнейшем с учетом антибиотикограммы

При лечении новорожденных крайне важно поддерживать адекватный объем инфузионной терапии. С целью предупреждения у них гиповолемии и гипергидратации необходимо учитывать жидкостный баланс каждые 3-6 часов. Для оценки объема внутрисосудистой жидкости и степени гидратации можно прибегнуть к мониторингу центрального венозного давления. Постоянный мониторинг артериального давления обязателен, поскольку позволяет следить за тем, чтобы оно находилось на требуемом для этого состояния уровне (средний уровень артериального давления у доношенных должен превышать 50-55 мм рт.ст.). Поддержание системного артериального давления и адекватной перфузии тканей. Важным звеном лечения ПЛГН является поддержание адекватного сердечного выброса и системного артериального давления. Высокое системное давление уменьшает право-левый шунт крови через фетальные коммуникации, тем самым, увеличивая легочной кровоток и улучшая оксигенацию.

Для коррекции анемии таким больным проводят трансфузии эритроцитной массы или отмытых эритроцитов. Важно поддерживать гематокрит больше или равным 40%, а гемоглобин больше 120 г/л. У детей с полицитемией напротив проводят гемодилюцию в объеме 10-15 мл/кг с целью улучшения реологических свойств крови. С момента рождения дети должны получать адекватное парентеральное питание, в том числе для повышения концентрации L-аргинина, являющегося предшественником эндогенного NO.

Прежде всего, важно устранить гиповолемию, для чего должна проводиться адекватная инфузионная терапия, включающая в себя введение глюкозо-электролитных растворов, а также полноценное парентеральное питание. Для инотропной поддержки миокарда в настоящее время получило наибольшее распространение введение катехоламинов. Дофамин является эндогенным катехоламином, и при экзогенном введении оказывает комплексное дозозависимое действие на сердечно-сосудистую систему. В малых дозах (2-3 мкг/кг/мин)

оказывает только вазодилатирующий эффект на артериолы почек и, возможно, сердце, мозга, брыжейки, обусловленный возбуждением допаминовых рецепторов. При этом улучшается диурез, перфузия тканей и снижается периферическое сосудистое сопротивление. Дозы от 5 до 10 мкг/кг/мин оказывают положительный инотропный эффект на миокард, обусловленный возбуждением адренорецепторов миокарда, а также высвобождением норадреналина из нервных окончаний. Уменьшение запасов норадреналина может привести к ограничению инотропного эффекта миокарда на дофамин. Дозы свыше 10 мкг/кг/мин приводят к повышению периферического сосудистого сопротивления вследствие возбуждения α -адренорецепторов. При увеличении дозы свыше 15 мкг/кг/мин повышается легочное сосудистое сопротивление. Назначение и подбор дозы дофамина при лечении ПЛГН должен подбираться индивидуально для каждого пациента в зависимости от степени выраженности артериальной гипотензии, сердечного выброса, диуреза и периферической перфузии. В условиях выраженного метаболического ацидоза эффективность дофамина резко снижается.

Внутривенные вазодилататоры: Талазолин (наиболее популярный в/в вазодилататор, у 50% больных приводит к значительной системной артериальной гипотензии); $MgSO_4$ (магний является блокатором кальциевых каналов, антагонистом иона кальция, поступая в гладкомышечные клетки, способствует их вазодилатации; другие полезные эффекты: седативный, миорелаксирующий, бронходилатирующий, вызывает алкалоз; эффект у некоторых больных может наступить после нескольких часов лечения; возможные осложнения: системная гипотензия, гипогликемия, гипокалиемия); Простаглицлин; Нитропруссид натрия; Нитроглицерин; Аденозин/АТФ (расслабляет гладкую мускулатуру сосудов, повышая внутриклеточную концентрацию аденозин 3',5'-монофосфата). Доказательные данные клинической эффективности внутривенных и ингаляционных (кроме NO) вазодилататоров отсутствуют и они пока не рекомендуются к широкому применению, но в критической ситуации их применение возможно оправдано. Внутривенные вазодилататоры могут увеличивать кровоток в плохо вентилируемых областях легких, что ухудшит соотношение вентиляция/перфузия. Проводятся экспериментальные исследования по применению силденафила у новорожденных детей с ПЛГН как активного вазодилататора.

Основным в лечении является стремление ликвидировать или уменьшить гипоксемию. Для поддержания у больного гипоксемии использовалась методика гипервентиляции на обычных аппаратах ИВЛ. Для этого приходилось значительно увеличивать параметры ИВЛ, что приводило к лишней баро- и волюмотравме легких, на фоне гипоксемии снижался мозговой кровоток и мозг пациента еще больше страдал от

ишемии. В настоящее время, с появлением возможности поддерживать оксигенацию с меньшей агрессией для легких путем ВЧО ИВЛ, большинство неонатальных центров отказались от этой рутинной методики гипервентиляции.

Впервые искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) с положительным давлением (ИВЛПД, или сокращение по английскому термину «positive pressure ventilation» - «PPV») применили во время эпидемии полиомиелита в 1950-х годах. С тех пор подход к вопросам использования механической ИВЛ был скорее интуитивным, нежели научным, и был основан на применении правил нормальной физиологии. Главной целью ИВЛ является улучшение оксигенации и вентиляции. В настоящее время существует много режимов и методик ИВЛ. Несмотря на высокую значимость традиционных методов, в последнее время, особенно в тяжелых клинических ситуациях, на первое место в неонатологии выходит метод высокочастотной осцилляторной ИВЛ (ВЧО ИВЛ). Метаанализ исследований по сравнению эффективности ВЧО ИВЛ и традиционной ИВЛ показал, что при ВЧО ИВЛ значительно снижается частота хронических легочных заболеваний. Поэтому основной альтернативой традиционной ИВЛ является использование высокочастотной осцилляторной.

В случаях, когда традиционная терапия не эффективна, применяется экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). До применения ЭКМО летальность среди новорожденных с тяжелой ПЛГН, получавших традиционную механическую вентиляцию, составляла 60-80%. ЭКМО приводит к повышению выживаемости у новорожденных с устойчивой, неподдающейся терапии, гипоксемией, но может приводить к кровотечениям, неврологическим и другим тяжелым нарушениям у доношенных детей. Такая терапия увеличивает выживаемость у новорожденных с дыхательной недостаточностью, но методика является весьма сложной, требует больших материальных затрат, имеется необходимость в большом количестве донорской крови. Летальность у новорожденных, леченных ЭКМО, составляет 15-20%, и еще 10-20% выживших новорожденных становятся тяжелыми инвалидами.

Применение ВЧ ИВЛ позволяет избежать в большинстве случаев ЭКМО, а среди методов ВЧ ИВЛ наибольшей эффективностью обладает ВЧО ИВЛ, особенно при лечении РДС, САМ. Механическая вентиляция, проводимая с частотой дыхания 150-180 в минуту, использующая дыхательный объем больше, равный или меньше объема мертвого анатомического пространства, называется высокочастотной искусственной вентиляцией легких (ВЧ ИВЛ). Индекс оксигенации обычно подсчитывается для описания степени легочной гипертензии и рассчитывается по формуле:

$$OI = [(mean\ airway\ pressure \times FiO_2) / postductal\ PaO_2] \times 100$$

При индексе оксигенации больше 20 ребенку показан перевод на ВЧО ИВЛ.

Различают три основных типа ВЧ ИВЛ:

- High-frequency Positive Pressure Ventilation (HFPPV) – ИВЛ, проводимая специально адаптированными аппаратами с высокой частотой. Выделяют наиболее распространенный вариант – High-frequency Flow Interrupter Ventilation (HFFIV) — ИВЛ, при которой на фазе вдоха и выдоха создаются высокочастотные модуляции или осцилляции (пневмоперкуссия).
- High-frequency Jet Ventilation (HFJV) - высокочастотная струйная вентиляция легких, обеспечивается вдуванием высокоскоростного прерывистого потока газа непосредственно в воздухоносные пути через трехпросветный адаптер.
- High-frequency Oscillatory Ventilation (HFOV) - высокочастотная вентиляция производимая за счет колебательных движений поршня или диафрагмы. Моделирует активный вдох и выдох. Получила наибольшее распространение в неонатальной практике. ВЧО ИВЛ - представляет собой режим ИВЛ, при котором используется дыхательный объем равный или меньший, чем мертвое анатомическое пространство, причем используется частота вентиляции от 3 до 30 Гц.

Данные таблицы 2 позволяет понять принципиальные различия между основными типами высокочастотной ИВЛ.

Таблица 2.

Сравнительные характеристики различных типов высокочастотной искусственной вентиляции легких

	HFPPV	HFJV	HFOV
Форма волны	Вариабельная	Треугольная	Синусоидальная
Соотношение вдох : выдох	Переменное	Переменное	Постоянное 1 : 2*
Выдох	Пассивный	Пассивный	Активный
Частота	60-150	150-600	300-1800
Дыхательный объем	> мертвого анатомического пространства	> мертвого анатомического пространства	< мертвого анатомического пространства

***1 : E может регулироваться, но в неонатальной практике всегда применяется соотношение вдоха к выдоху 1: 2**

В настоящее время для лечения ПЛГ в некоторых странах успешно используют комбинированную терапию ВЧОИВЛ с ингаляцией оксида азота.

Перспективы терапии легочной гипертензии у новорожденных.

Прошлые лабораторные исследования доказали важную роль оксида азота (NO)-сGMP в регуляции легочного кровообращения в перинатальном периоде, приведшую к разработке и применению в терапии ПЛГН ингаляций оксида азота. Хотя ингаляции оксида азота улучшали клиническое течение и исход ПЛГН, в некоторых случаях легочная гипертензия не поддавалась терапии оксидом азота, в связи с этим возникла необходимость в дополнительных подходах к лечению тяжелых случаев ПЛГН. Для развития новых терапевтических стратегий лечения ПЛГН текущие исследования продолжают изучать основные механизмы патофизиологии ПЛГН на экспериментальных моделях, включая стратегии улучшения проводимости сигнальных путей оксида азота (NO-сGMP). Последние исследования демонстрируют, что снижение количества сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) может являться важным звеном в патогенезе развития ПЛГН. В экспериментальных моделях ПЛГН у овец заметно уменьшено количество легочного СЭФР, подавление этого фактора отображает структурные и функциональные аномалии развития легких при ПЛГН, а его увеличение улучшает состояние при ПЛГН за счет улучшения регуляции образования оксида азота. Другие исследования показали, что повышение активности NO-сGMP путем использования сGMP-специфических ингибиторов фосфодиэстеразы (sildenafil), активатора растворимой гуанилатциклазы (BAУ 41-2272), супероксида дисмутаза и ингибитора Ро-киназы (фасудила) могут приводить к легочной вазодилатации и поддерживать ее при ПЛГН в экспериментальных условиях. В результате, данные лабораторные исследования предлагают новые фармакологические стратегии в лечении ПЛГН.

Новые исследования показывают, что такие реактивные переносчики кислорода, как супероксид дисмутаза (SOD), активаторы sGC и ингибиторы Ро-киназы могут поддерживать вазодилатацию и улучшать реакцию на ингаляции оксида азота в лабораторных условиях. В будущем отводится большая роль этим стратегиям у новорожденных, которые не дают положительной динамики на другие варианты терапии (табл.3).

Экспериментальные наблюдения демонстрируют важную роль эндогенных сигнальных путей оксида азота (NO-сGMP) в регуляции легочного кровообращения в период развития и рождения, повреждения этих путей приводят к развитию ПЛГН. Последние лабораторные исследования подтверждают вазодилаторное влияние фармакологических препаратов, включающих в себя ингибиторы сGMP-специфической фосфодиэстеразы, активаторов sGC, супероксид дисмутаза (SOD) и ингибитора Ро-киназы, на легочное кровообращение в экспериментальных

моделях ПЛГН. Таким образом, данные лабораторных исследований подтверждают, что данные стратегии эффективны в терапии ПЛГН в условиях стационаров. Большинство работ еще нуждаются в дополнительных исследованиях с целью улучшения выхаживания больных новорожденных с тяжелой гипоксемией, особенно у пациентов с гипоплазией легких и врожденными аномалиями сердечно-сосудистой системы.

Таблица 3.

Новые механизмы и потенциальная терапия ПЛГ новорожденных

Механизмы	Специфическая терапия
Повышение уровня генерации супероксида	rhSOD
Повышение активности фосфодиэстеразы-5 (PDE5)	Ингибиторы PDE 5 (sildenafil)
Повреждение/окисление sGC	Стимуляторы sGC (BAY 58-2667; BAY41-2272)
Повреждение сигнальных путей VEGF	rhVEGF
Повышение ET1	Антагонисты рецепторов (Bosentan) ET
Изменение продукции PGI ₂	Аналоги простациклина
Высокая активность Ро-киназы	Ингибиторы Ро-киназы (fasudil)

В заключение можно сказать, что персистирующая легочная гипертензия новорожденных встречается у всех групп новорожденных, требующих интенсивной терапии, и является одним из наиболее грозных патологических состояний, которое приводит к тяжелой гипоксемии вне зависимости от наличия или отсутствия шунтирования крови по фетальным коммуникациям и характеризуется высокой летальностью. Прогноз ТЛГ зависит от причины, при ПЛГ, особенно ИПЛГ, прогноз тяжелый, если при помощи высокочастотной ИВЛ не удастся снизить $PaCO_2$ и повысить PaO_2 . Летальность в этих случаях достигает 20-40%.

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ВИХОДЖУВАННЯ НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ

Л.В. Колюбакіна, О.В. Власова

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Недоношеність являє собою одну з найбільш важливих проблем системи охорони здоров'я в усьому світі. Внаслідок передчасного народження випадає значний період внутрішньоутробного розвитку з належним йому біологічно обумовленою специфікою, в зв'язку з чим різко змінюються умови подальшого дозрівання життєво важливих структур організму та вдосконалення їх функцій. Статистика свідчить про високу смертність таких дітей в перинатальному та неонатальному періодах, а також про наявність високого проценту недоношених дітей, що страждають в подальшому відставанням фізичного та інтелектуального розвитку, формуючи нервово-психічну патологію.

Епідеміологія.

В різних країнах частота недоношуваності складає від 3,6 до 16%. На недоношених дітей припадає значна частина перинатальної і дитячої смертності: біля 60% випадків мертвонароджуваності, 50-70% ранньої неонатальної смертності та 48-66% малюкової смертності. Питома вага передчасних пологів в Україні становить біля 5%.

Прогноз життя недоношених дітей безпосередньо залежить від терміну гестації та маси тіла при народженні. Група дітей з масою тіла 1500 г і нижче (менше 30-31 тижня гестації) складає тільки 2% від числа, які народилися живими, проте в 70% випадків смерті в неонатальному періоді (за винятком вроджених аномалій) – це діти з масою тіла до 1500г. Згідно статистичних даних у світі частка дітей, які залишаються живими при терміні гестації до 23 тижнів складає 0%, 23 тижні-15%, 24 тижня-55%, 25 тижнів-79%. В Україні цей показник коливається від 22 до 25%, проте ці діти в 77% - 88% випадків формують неврологічну інвалідність.

Визначення. Згідно наказів МОЗ України №179 та №584 недоношеною новонародженою вважається дитина, яка народилася у термін вагітності з 22-го повного до 37-го повного тижня (154 – 259 повних діб, рахуючи від першого дня останнього нормального менструального циклу) незалежно від маси тіла та зросту дитини при народженні за наявності ознак життя таких як серцебиття, дихання, довільних рухів м'язів, пульсації пуповини.

За масою розділяють:

- Мала маса тіла при народженні - маса тіла новонародженого менше 2500 г
- Дуже мала маса тіла при народженні - маса тіла новонародженого менше 1500 г
- Надзвичайно мала маса тіла при народженні - маса тіла

новонародженого менше 1000 г (500-999 г).

Окрім того, виділяють новонароджених дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку – дитина, яка народилась у термін вагітності від 37 повних тижнів вагітності (від 259 повної доби) і має показники фізичного розвитку менші за відповідні для даного гестаційного віку (< 10 перцентилів за перцентильними таблицями) та недоношених новонароджених дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку – дитина, яка народилась передчасно у термін вагітності до 37 повного тижня вагітності (154 - 259 доби) і має показники фізичного розвитку менші за відповідні для даного гестаційного віку (< 10 перцентилів за перцентильними таблицями).

Чинники ризику народження недоношених дітей: соціально-економічні та демографічні, соціально-біологічні, клінічні.

До соціально-економічних та демографічних чинників можна віднести: відсутня або недостатня медична допомога, погане харчування, незадовільні матеріально-побутові умови, шкідливі звички, професійні шкідливості, небажана вагітність, низький рівень освіти, позашлюбна вагітність.

До соціально-біологічних чинників відносяться: вік матері менше 17 та більше 30 років, вік батька менше 18 та більше 50 років, попередні аборти, різниця між пологами: менше одного року або більше 10 років, низький зріст жінки, малорухомий спосіб життя, кліматичні та сезонні коливання.

Клінічні чинники: екстрагенітальні захворювання матері, особливо загострення або їх декомпенсація під час вагітності, хронічні захворювання сечостатевої системи, ендокринна патологія, оперативне втручання під час вагітності, аномалії будови жіночої статеві сфери, психологічні та фізичні травми, гестоз тривалістю більше 4 тижнів, багатоплідна вагітність, екстракорпоральне запліднення, антифосфоліпідний синдром у матері, плацентарна недостатність, захворювання плоду, тазове передлежання плоду.

Рівень виживання недоношених немовлят залежить від місця народження, маси тіла, гестаційного віку, статі, расової приналежності, багато- чи одноплідної вагітності, соціально-економічного стану батьків, якості харчування вагітної, якості акушерського спостереження та допомоги, рівня лікувального закладу, в якому народилася дитина та рівня надання медичної допомоги новонародженій дитині.

Чинники ризику смерті недоношених дітей: кровотеча у матері перед пологами, багатоплідна вагітність, пологи в сидничному передлежанні, відсутність стероїдної терапії у матері з метою профілактики РДС, перинатальна асфіксія, чоловіча стать, гіпотермія, хвороба гіалінових мембран.

Для оцінки ступеня зрілості недоношеної дитини, відповідності до її гестаційного віку використовують дані антропометричних досліджень до

терміну гестації за центильними таблицями та таблицями сигмальних відхилень, даними морфологічних та функціональних ознак недоношеності, проводять оцінку гестаційного віку дитини за шкалою Баллард.

Морфологічні ознаки недоношеності: відносно великий вертикальний розмір головки ($1/3$ від довжини тіла); переважання розмірів мозкового черепа над лицевим; пуповинне кільце розташоване нижче від середньої точки тіла; відносно великий тулуб і короткі нижні кінцівки. При огляді виявляється більш виражене лануго, більш густе волосся на голівці і низька межа його росту на лобі та потилиці. При глибокій недоношеності нігтьові пластинки не покривають повністю нігтьову фалангу пальців; можуть пальпуватися відкриті велике і мале, а також бокові тім'ячка, відкриті шви черепа. Вушні раковини нееластичні, у хлопчиків - кріпторхізм, а у дівчаток - великі статеві губи не покривають малих.

Функціональні ознаки недоношеності: низький м'язовий тонус, тривала фізіологічна еритема, тривала фізіологічна жовтяниця, слабкість і швидке виснаження фізіологічних рефлексів, причому у глибоконедоношених дітей може бути відсутнім рефлекс смоктання. Схильність до гіпотермії, відсутність підвищення температури тіла під час інфекційного процесу; лабільність водно-електролітного обміну, гіпоглікемії та анемії. Гіпонатріємія, гіпоальбумінемія, низький діурез викликають схильність недоношених до розвитку набряків. Наявність гемоконцентрації, підвищеної в'язкості крові, сповільнення переходу на постнатальний тип кровообігу, особливості вегетативного контролю можуть сприяти швидкій появі гемодинамічних розладів. Порушення кровообігу, в тому числі і у легенях, можуть посилити, а іноді і спровокувати порушення функції зовнішнього дихання. Низька клубочкова фільтрація, понижена фільтраційна і секреторна функції нирок утруднюють компенсацію нерідко виникаючих патологічних зрушень. Недосконалість імунної системи робить недоношених дітей схильними до інфекцій. Травна система таких дітей характеризується малим об'ємом шлунка, слабкістю кардіального сфінктера, що сприяє частому зригуванню; низькою протеолітичною активністю шлункового соку і ферментативною активністю підшлункової залози. Зниження функціональної активності печінки, яке проявляється недостатньою кількістю ферменту глюкокоронілтрансферази та зниженням в крові в перші дні кількості протромбіну. Незрілість та лабільність імунної системи обумовлює високу чутливість недоношених дітей до інфекційних агентів. Допустима транзиторна втрата маси тіла після народження складає: маса тіла $>1500\text{г}$ – 7- 9%, маса тіла від 1500г до 1000г – 10-12%, маса тіла $< 1000\text{г}$ – 14 - 15%

Відновлення маси тіла, в середньому 15 г/кг/добу , залежить від ступеня недоношеності.

Оцінка за шкалою Баллард базується на врахуванні сумарної оцінки

показників нервово-м'язової і фізичної зрілості для встановлення гестаційного віку дитини у межах 20-44 тижнів гестації. Точність визначення як здорової, так і хворої дитини може коливатись в межах двох тижнів гестації. Після оцінки всіх ознак нервово-м'язової і фізичної зрілості підраховують загальну суму балів і за таблицею визначають гестаційний вік. Якщо неможливо об'єктивно оцінити нервово-м'язову зрілість (дитина отримує седативні препарати або проводиться ШВЛ) результат оцінки фізичної зрілості множать на 2 і визначають гестаційний вік дитини за таблицею оцінки зрілості. Оцінку за шкалою Баллард проводять впродовж 12 – 36 годин після народження. При терміні гестації менше 26 – 28 тижнів – шкалу Баллард не використовують. Результати оцінки записують в історію розвитку дитини. Виходжування недоношених дітей організується поетапно: I етап здійснюють в спеціалізованих пологових будинках для передчасних пологів або у звичайних пологових будинках із виділенням спеціальних палат для недоношених дітей. Виходжування недоношених на II етапі є логічним продовженням заходів, розпочатих у пологовому будинку, оскільки недоношені діти з масою 1700г і менше нерідко потребують подальшого лікарського нагляду, який здійснюється у спеціалізованих відділеннях. Якщо очікується народження “малої дитини” пологова зала має бути заздалегідь підготовлена та нагріта. Температура в залі повинна становити не менше 25°C (в ідеалі 28°C). Повинен бути підготовлений теплий одяг, підгузники, шапочка, шкарпетки, теплі покривала та теплий інкубатор. Якщо дитина потребує реанімаційної допомоги, рекомендується виконувати її під джерелом променистого тепла або в теплому інкубаторі.

В половій залі вирішення питання щодо необхідності подальшої допомоги новонародженому під час реанімації ґрунтується на одночасній оцінці трьох клінічних ознак: наявності та адекватності самостійного дихання; частоти серцевих скорочень; кольору шкіри і слизових оболонок. Після кожних 30 секунд надання реанімаційної допомоги новонародженій дитині потрібно: оцінити зазначені вище життєво важливі ознаки, використовуючи загальний алгоритм реанімації вирішити, що робити далі; виконати відповідну дію; знову оцінити 3 життєво важливі ознаки; вирішити, яке втручання необхідне в цей момент, і діяти, продовжуючи цикл „оцінка-вирішення-дія” до повного закінчення реанімації (Наказ МОЗ України № 312 від 08.06.2007р).

Під час контакту “шкіра - до - шкіри” в кінці I та V хвилини стан немовляти оцінюють за шкалою Апгар. Після закінчення пульсації пуповини або через 1 хвилину після народження немовля відокремлюють від матері шляхом перетинання пуповини. За умови терміну гестації 34 -36 тижнів і задовільного стану дитини при народженні акушерка викладає дитину на груди або живіт матері та обсушує сухою і теплою пелюшкою голову та тулуб, вкриває іншою сухою теплою пелюшкою, вдягає шапочку й шкарпетки та накриває спільною з матір'ю ковдрою. При терміні гестації

менше 32 – 33 тижні питання про викладання вирішується індивідуально в залежності від стану дитини. Спостереження за дитиною та контакт “шкіра-до-шкіри” триває не менше двох годин в разі стабільного стану. Спостерігають за кольором шкіри та слизових оболонок, характером і частотою дихання, частотою серцевих скорочень, руховою активністю кожні 15 хвилин протягом першої години, потім кожні 30 хвилин протягом другої години. Через 30 хвилин після народження під час контакту необхідно виміряти температуру тіла з подальшим контролем кожні 30 хвилин під час перебування в пологовій кімнаті, потім в динаміці кожні 4-6 годин в першу добу. При адекватному смоктальному рефлексі здійснюється прикладання дитини до грудей матері. Не пізніше першої години життя дитини проводять однократно профілактику офтальмії із застосуванням 0.5 % еритроміцинової або 1 % тетрациклінової мазі. У разі виявлення будь-яких патологічних ознак огляд дитини проводиться негайно. Якщо адаптація перебігає без ускладнень, повний лікарський огляд проводиться на теплому пеленальному столі під променевим теплом через 2 години після народження. Після відповідної обробки рук акушерка клемиє пуповину на відстані 0,3 – 0,5см від пупкового кільця, вимірює та зважує дитину, одягає. Накладання пов'язок на пуповинний залишок та рутинне використання антисептиків – недоцільне. За умови відсутності раннього контакту “шкіра-до-шкіри” рекомендується обробка пупкового залишку розчином бриліантової зелені. У разі забруднення пуповинного залишку необхідно промити його теплою кип'яченою водою з милом та обсушити. Не накривають його підгузником. Фізіологічний термін відпадання пуповинного залишку від 5 до 15 діб, може й більше. Перше купання новонародженого здійснюється в домашніх умовах. Підмивання дитини проводиться під теплою проточною водою. Всі маніпуляції проводяться під джерелом променистого тепла з дотриманням теплового режиму. Діти з масою тіла більше 1500г і терміном гестації більше 32 тижнів без ознак захворювання при народженні не потребують лабораторних обстежень за умов відсутності показань. Недоношені з масою тіла при народженні менше 1500г потребують визначення рівня глюкози крові в перші 4 – 6 годин одноразово, а потім відповідно до клінічного стану та результатів попереднього дослідження. Профілактика геморагічної хвороби новонародженого здійснюється введенням вітаміну К внутрішньом'язово в першу добу після народження одноразово в дозі 1,0 мг. При наявності пероральної форми вітаміну К рекомендується доза препарату 2,0 мг, яку вводять в першу та сьому доби життя.

З кінця першого тижня життя дитини при встановленому ентеральному годуванні слід розпочати профілактичне введення вітаміну Д в дозі 400 – 800 МО щоденно. Новонародженим з масою тіла при народженні менше 1800 г і терміном гестації 32 тижні з початку 3-го тижня життя при встановленому ентеральному годуванні і до кінця першого року життя рекомендовано призначення 2 – 4мг/кг елементарного заліза на добу

щоденно. У разі необхідності паралельно призначають введення фолієвої кислоти із розрахунку 50 мкг на добу щоденно.

Щеплення дитини здійснюється за поінформованою згодою матері. Щеплення проти туберкульозу проводиться новонародженим з масою тіла при народженні більше 2000 г на 3 – 5 добу життя, якщо немає протипоказань. Дітям, народженим від матерів з невизначеним або позитивним HBsAg статусом, щеплення проводиться впродовж 12 годин після народження незалежно від маси тіла і стану дитини. При наявності специфічного імуноглобуліну проти гепатиту В рекомендовано одночасне його введення з вакциною в іншу ділянку тіла. Новонародженим, які народилися з масою тіла менше 2000 г від матерів з негативним HBsAg статусом, вакцинація проводиться при досягненні маси тіла 2000 г або через один місяць.

Обстеження новонародженого на фенілкетонурію здійснюється за поінформованою згодою матері всім новонародженим після 24 годин годування грудним молоком або молочною сумішшю до виписки з лікарні.

Обстеження новонародженого на вроджений гіпотиреоз здійснюється за поінформованою згодою матері всім новонародженим після 2-гої доби, але не пізніше 4-ої доби життя до виписки з лікарні.

При виходжуванні недоношеної дитини мають бути позитивна направленість персоналу та пошук повної відповідності між технічними можливостями та індивідуальними потребами дитини шляхом моніторингу функцій життєво важливих органів в період постнатальної адаптації та своєчасна корекція виявлених порушень, прагнення до гуманізації та індивідуалізації терапії та догляду з максимальним збереженням та підтримкою власних вітальних функцій організму.

Критерії виписки недоношеної дитини: маса тіла дитини $\geq 2000,0$ грамів. Загальний стан дитини задовільний і відповідає наступним ознакам: самостійне дихання адекватне з частотою 30-60 за хвилину; відсутні втягіння податливих ділянок грудної клітки; відсутність апное щонайменше протягом 7 діб до дня виписки; відсутній ціаноз шкіри і слизових оболонок. Дитина може підтримувати стабільну нормальну температуру тіла щонайменше 3 доби підряд до дня виписки та засвоює належний добовий об'єм харчування і стабільно збільшує масу тіла (щонайменше 20 г/добу протягом 3 діб підряд до дня виписки). Зроблені всі профілактичні щеплення та скринінгові дослідження. Пуповинний залишок або ранка сухі та чисті, без ознак запалення. Мати або члени сім'ї навчені і мають достатні навички догляду за дитиною.

Оцінка ризиків та запобігання розвитку патологічних станів

1. Ретельне спостереження та контроль за інтенсивністю фізичних факторів, які діють на недоношену дитину. У відділеннях виходжування та інтенсивної терапії недоношених дітей необхідно контролювати інтенсивність шуму та освітлення шляхом використання

чохлів на кувезах, контролю шумового навантаження від працюючої апаратури та роботи медичного персоналу, мінімальне маніпулювання з дотриманням принципів мінімального, але необхідного торкання для забезпечення адекватної нейросенсорної стимуляції, обмеження за можливістю інвазивних методів лікування та обстеження з використанням глибоких венозних ліній, підтримуюче положення та спілкування матері з дитиною, обов'язкове знеболення при проведенні болісних процедур чи втручань з використанням 30% розчину декстрази в дозі 1 – 2 мл під язик.

2. Температурний захист. Головними причинами порушення теплового балансу організму недоношеної дитини є: висока тепловіддача, яка пов'язана з відносно більшою поверхнею шкіри ($0,15\text{м}^2/\text{кг}$ у недоношених та $0,065\text{м}^2/\text{кг}$ у доношених), тонким шаром підшкірної клітковини, близьким розташуванням до поверхні шкіри судинної системи, зниженим запасом бурого жиру, низькою теплопродукцією при підвищеній тепловіддачі, відносно більшим вмістом води в організмі, незрілістю шкіри з підвищеною втратою рідини, зниженим м'язовим тонусом та відсутністю механізму дрижання, незрілістю центру терморегуляції.

Обов'язковою умовою для попередження гіпотермії у недоношених новонароджених є постійний контроль за температурою в приміщенні (наявність кімнатного настінного термометра обов'язкова в кожній палаті). В першу добу життя нормальною температурою тіла дитини є $36,5\text{--}37,5^\circ\text{C}$. В наступні дні оптимальною є температура тіла в межах $36,8\text{--}37,2^\circ\text{C}$. Заходи щодо збереження тепла включають використання теплих кімнат, методу „кенгуру”, інкубаторів, ламп-обігрівачів, ліжок-грілок і матраців-грілок. Доцільно використовувати догляд за методом „мами-кенгуру”. В пологовій залі температура повітря повинна бути $26\text{--}28^\circ\text{C}$. Температура оточуючого середовища, при якій дитина утримує температуру в межах $36,5 - 37^\circ\text{C}$ вважається оптимальною. Контроль температури тіла дитини проводиться щонайменше 4 рази на добу, у випадках нестабільної температури частіше. Новонародженим з масою тіла $\leq 1000\text{г}$ слід проводити контроль температури тіла кожні 3 години. Результати термометрії записуються до карти розвитку новонародженого.

У разі розвитку гіпотермії (температура тіла дитини $< 36,5^\circ\text{C}$) негайно розпочати заходи щодо зігрівання дитини: розпочати контакт „шкіра-до-шкіри”. Не дозволяється користуватись грілками для обігрівання дитини. Перевірити температуру в приміщенні. У разі низької температури в приміщенні обігріти його додатковими обігрівачами. Перевірити рівень глюкози крові. У разі гіпоглікемії розпочати корекцію цього стану. Продовжити грудне вигодовування дитини. У разі неможливості вигодовування грудьми слід годувати дитину зцідженим грудним молоком за допомогою альтернативних методів. Провести контрольне вимірювання температури тіла через 15-30 хвилин після проведених заходів. При отриманні результату менше $36,5^\circ\text{C}$ продовжити зігрівання дитини і вимірювання температури кожні 15-30 хвилин до

стабілізації температури тіла дитини та отриманням двох послідовних результатів вимірювання температури тіла дитини $> 36,5^{\circ}\text{C}$. У подальшому контролювати температуру тіла дитини слід щонайменше кожні 4-6 годин.

У разі розвитку важкої гіпотермії (температура тіла $\leq 35^{\circ}\text{C}$): негайно розпочати заходи щодо зігрівання дитини (з використанням методу контакту шкіра до шкіри, або повільного зігрівання з підвищенням температури в кувезі на $0,5^{\circ}\text{C}$ кожні 15 - 30 хвилин. Припинити ентеральне годування і почати довенне введення 10% розчину глюкози із розрахунку фізіологічної потреби дитини. Забезпечити киснем. Контролювати температуру тіла кожні 15 хвилин після проведених заходів до стабілізації температури тіла дитини та отримання двох послідовних результатів вимірювання температури тіла дитини $> 36,5^{\circ}\text{C}$. Паралельно з заходами щодо зігрівання перевірити рівень глюкози в крові; у разі розвитку гіпоглікемії розпочати корекцію цього стану. У разі відсутності гіпоглікемії слід визначати рівень глюкози в крові щонайменше кожні 8 годин протягом 3 діб. Розпочати ентеральне харчування після стабілізації стану дитини і досягнення температури тіла $> 35^{\circ}\text{C}$.

Рекомендована температура для створення нейтрального температурного середовища в інкубаторі

Маса тіла при народженні, грами	Температура в інкубаторі в $^{\circ}\text{C}$			
	35	34	33	32
< 1500	0 - 10 діб	11 – 21 доби	3 – 5 тижнів	Після 5 тижнів у разі розвитку будь-якого захворювання
1500 -2000		0 – 10 діб	10 діб – 4 тижні	Після 4 тижнів у разі розвитку будь-якого захворювання
2000 -2500		0 – 10 діб	11 діб – 3 тижні	Після 3 тижнів у разі розвитку будь-якого захворювання

Відносна вологість повітря в кувезі в перші дні складає 90 – 95%, наприкінці 1-го тижня життя – 65%. Тривалість перебування в кувезі визначається гестаційним віком, вагою тіла, загальним станом, наявністю супутньої патології. Перевід дитини в ліжко можливий за здатністю дитини підтримувати нормальну температуру тіла при температурі повітря в палаті $24 - 25^{\circ}\text{C}$.

3. Легеневі проблеми, обумовлені незрілістю альвеол, судин легень, дефіцитом сурфактанту, фізіологічною незрілістю ЦНС, слабкістю дихальної мускулатури, що сприяє ризику розвитку гострих та хронічних порушень вентиляції та оксигенації.

Для визначення наявності дихальних розладів необхідно спостерігати за новонародженим в умовах контакту „шкіра-до-шкіри”, інкубатора або під джерелом променевого тепла, оцінюючи частоту

дихань, наявність експіраторного стогону, колір шкіри і слизових оболонок кожні 15 хвилин протягом першої години після народження і кожні 30 хвилин протягом другої години. Оцінювання респіраторних порушень за шкалою Довнеса або Сільвермана проводять після народження дитини не рідше, ніж кожні 3 години, а після отримання нульового результату (0 балів) – двічі протягом наступних 2 годин. У разі відсутності ознак дихального дистресу (0 балів) протягом 3 наступних годин оцінювання слід припинити. У разі появи ознак дихальних розладів необхідно відразу оцінити дитину за шкалою Довнеса або Сільвермана та класифікувати важкість дихального дистресу.

**Оцінка ступеню важкості дихального дистресу за
модифікованою шкалою Downes**

Кількість балів	Частота дихань за хвилину	Наявність ціанозу	Втягнення ділянок грудної клітки	Експіраторний стогін	Характер дихання при аускультції
0	< 60	Відсутній при диханні 21% O ₂	Відсутні	Відсутній	Дихання вислуховується добре
1	60 - 80	Присутній, але зникає при диханні 40% O ₂	Помірні	Вислуховується за допомогою стетоскопа	Змінене або ослаблене
2	> 80 або апное	Присутній, але зникає при диханні > 40% O ₂	Значні	Вислуховують ся на відстані	Різко ослаблене або не вислуховується

Сума балів 1 – 3 – легкий ступінь дихальних розладів, що вимагає моніторингу кисневої сатурації гемоглобіну і газового складу крові, клінічного стану і передбачає призначення кисню або спонтанне дихання під постійним позитивним тиском (СДПТ);

4 – 6 балів – середній ступінь тяжкості вимагає продовження моніторингу кисневої сатурації гемоглобіну і газового складу крові, клінічного стану і передбачає призначення кисню або СДПТ, а в деяких випадках штучної вентиляції легенів (ШВЛ) ;

7 – 10 балів – тяжкий ступінь, що вимагає проведення ШВЛ.

Сучасні технології респіраторної підтримки у недоношених дітей включають наступне:

- у разі загрози передчасних пологів антенатальне призначення бетаметазону або дексаметазону (надання переваги бетаметазону). У разі протипоказань до стероїдної профілактики використовують мукосольван.

- раннє введення сурфактанту з профілактичною метою впродовж перших 15 хвилин життя проводиться усім новонародженим з терміном

гестації менше 28 тижнів, а новонародженим з гестаційним віком 28 - 30 тижнів - якщо вони потребують інтубації трахеї після народження або матір не отримала курсу стероїдної профілактики. З лікувальною метою сурфактант вводиться новонародженим з клінічними і/або рентгенологічними ознаками РДС, яким сурфактант не вводився профілактично, оптимально в перші 2 години життя. Другу, а інколи і третю, дозу сурфактанту призначають якщо дитина потребує високих концентрацій кисню ($> 40\%$) або ШВЛ, або після введення першої дози сурфактанту дитина на СРАР з позитивним тиском на видиху ≥ 6 см. водн.ст. потребує $\geq 50\%$ кисню у дихальній суміші. Також, якщо стан дитини на СРАР-терапії погіршується і виникають покази до ШВЛ.

- рання респіраторна підтримка із застосуванням назальної СРАР-терапії з варіабельним потоком повітря;
- своєчасне переведення дитини на ШВЛ за клінічними показами ;
- застосування високочастотної ШВЛ;
- проведення оксигенотерапії під контролем рівня PaO_2 та PaCO_2 , сатурації кисню- Sp O_2 ;

Для недоношених дітей, особливо з дуже низькою та екстремально низькою масою тіла при народженні характерні напади апное тривалістю понад 3 секунди, які супроводжуються брадикардією і ціанозом. Рідкі та короточасні спонтанні періоди апное (тривалістю не більш за 20 секунд та не більш 2 епізодів на добу) без брадикардії і ціанозу, які пов'язані з годуванням, смоктанням і руховою активністю дитини, не вважаються патологічними і не потребують лікування, але потребують ретельного спостереження. Виникнення більш ніж 2 епізодів апное на добу тривалістю понад 20 секунд або будь-якого апное з брадикардією та ціанозом є показанням для переведення в палату або відділення інтенсивної терапії новонароджених і початку інтенсивної терапії.

Допомога дитині при апное:

- якщо дитина перестала дихати, слід негайно провести тактильну стимуляцію вздовж спини дитини протягом 10 секунд. Якщо дитина після проведеної стимуляції не почала дихати, негайно розпочати штучну вентиляцію за допомогою мішка і маски;
- проконтролювати температуру тіла дитини. У разі виникнення гіпотермії, негайно розпочати необхідні дії щодо корекції цього стану;
- проконтролювати рівень глюкози крові. У разі виникнення гіпоглікемії негайно розпочати необхідні дії щодо корекції цього стану;
- доцільно регулярно профілактично змінювати положення тіла дитини і ретельно слідкувати за нею;
- необхідно навчити матір спостерігати за дитиною та проводити початкові кроки допомоги (тактильна стимуляція) у разі апное.

4. Метаболічні порушення. Процеси адаптації у недоношених дітей уповільнені. У них частіше спостерігається метаболічний ацидоз, гіпоксія, гіпоглікемія, гіпербілірубінемія, порушення водно - електролітного обміну,

що свідчить про недосконалість системи гомеостазу.

Для новонароджених характерний широкий діапазон індивідуальних коливань КОС та виражена схильність до ацидозу. “Здорові” недоношені народжуються з явищами респіраторно – метаболічного ацидозу. До кінця першої доби або наступних днів життя зникає респіраторний компонент і настає часткова або повна компенсація ацидозу. Пізній ацидоз виникає на 3 – 4 тижні життя та пов'язаний з недоліками вигодовування з використанням штучних сумішей, збагачених білком.

З перших годин життя після народження вміст глюкози в крові швидко падає, сягаючи мінімуму між 2-4 годинами життя, потім кількість цукру поступово зростає. Нормальним слід вважати рівень глюкози крові 2,6-5,5 ммоль/л.

Для профілактики розвитку гіпоглікемії годування дитини треба розпочати як можна раніше після народження і проводити його часто, не менше 8 разів на добу як вдень, так і вночі. В перші 2-4 години життя дитини відбувається фізіологічне зниження рівня глюкози в крові, тому контрольне вимірювання рівня глюкози треба проводити не раніше, ніж через 4 години після народження і не раніше 30 хвилин після останнього годування. При появі симптомів гіпоглікемії, таких як судоми, збудження, тремор, очно-рухова симптоматика з наступною гіпотонією, поганим смоктанням, пригніченням або млявістю, летаргією, блідістю, пітливістю, тахікардією, апное необхідно визначити рівень глюкози крові. Визначення рівня глюкози крові проводиться обов'язково новонародженим з масою тіла при народженні 1500г і менше в перші 4-6 годин однократно, а також дітям з клінічними ознаками гіпоклікемії. Якщо вміст глюкози крові $> 2,6$ ммоль/л, подальші обстеження цим новонародженим слід проводити кожні 3 години до отримання 2 послідовних результатів рівня глюкози крові $> 2,6$ ммоль/л. Рівень глюкози в крові рекомендується вимірювати глюкотестом. У разі отримання результату $\leq 2,6$ ммоль/л необхідне лабораторне визначення рівня глюкози в крові. У випадку отримання результату рівня глюкози в крові $< 2,6$ ммоль/л, але $> 2,2$ ммоль/л необхідно збільшити частоту годувань дитини, продовжити ретельне клінічне спостереження і провести контроль рівня глюкози в крові глюкотестом через 30 хвилин після годування з послідуєчим лабораторним підтвердженням рівня глюкози в крові. Новонародженим, які мають при першому вимірюванні рівень глюкози $\leq 2,6$ ммоль/л і клінічні прояви гіпоглікемії або $\leq 2,2$ ммоль/л незалежно від наявності клінічних ознак гіпоглікемії, треба розпочати корекцію гіпоглікемії :

– негайно розпочати довенне введення 10% розчину глюкози із розрахунку 2 мл/кг (200 мг/кг) струминно у периферичну вену протягом 5-10 хвилин, потім перевести на інфузію 10% розчину глюкози із швидкістю 6-8 мг/кг/хвилину та продовжити годування дитини;

– через 30 хвилин від початку корекції гіпоклікемії перевірити рівень глюкози. Якщо він $> 2,6$ ммоль/л, інфузію слід припинити та продовжити годування дитини.

– якщо при повторному вимірюванні рівень глюкози залишається $\leq 2,2$ ммоль/л або дитина має клінічні симптоми гіпоглікемії, повторити струминне введення 10% розчину глюкози із розрахунку 2 мл/кг (200 мг/кг) протягом 5-10 хвилин, потім знову перевести на інфузію 10% розчину глюкози із швидкістю 6-8 мг/кг/хвилину та обов'язково продовжити годування дитини. Повторне вимірювання рівня глюкози в крові провести через 30 хвилин.

У недоношених дітей спостерігається лабільність водно-електролітного обміну, в основному за рахунок позаклітинної рідини, об'єм якої збільшується в перші години життя внаслідок виходу води із судинного русла. Гіпонатріємія, гіпоальбумінемія, низький діурез викликають схильність недоношених до набряку. Наявність гемоконцентрації, збільшення в'язкості крові, сповільнення переходу на постнатальний тип кровообігу, низька швидкість гломерулярної фільтрації та неспроможність переносити водне навантаження при підвищеній потребі у рідині здатні викликати гемодинамічні порушення з розвитком серцевої недостатності, гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою, розвиток виразково-некротичного ентероколіту.

5. Вигодовування. Ентеральне вигодовування недоношених дітей залишається актуальним у зв'язку із доведеним впливом якості раннього постнатального харчування передчасно народжених дітей на подальшу захворюваність та розвиток; наявністю двох взаємовиключаючих особливостей організму: підвищеною потребою в харчових інгредієнтах та зниженою здатністю шлунково-кишкового тракту до їх засвоєння.

Для недоношених новонароджених характерні функціональна незрілість шлунково-кишкового тракту (ШКТ); зниження або відсутність рефлексів смоктання та ковтання; зниження або відсутність координації між смоктанням, ковтанням та диханням (для дітей гестаційного віку менше 32 тижнів та дітей з ураженням нервової системи); порушення всмоктування у кишечнику та/або пригнічення перистальтики; підвищена потреба в харчових речовинах та енергії; малий об'єм шлунка та загальмована евакуація вмісту; схильність до регургітації; транзиторна знижена активність лактази; зниження саливації; знижена продукція жовчних кислот та низьке емульгування жирів; дефіцит основних вітамінів і мікроелементів, незрілість метаболічних процесів; обмежені власні запаси харчування, високі темпи росту.

Види вигодовування залежать від зрілості смоктального рефлексу, гестаційного віку дитини та наявності супутньої патології. Виділяють:

1. Ентеральне: зондове: повне зондове; комбіноване - зондове та парентеральне; вигодовування з чашечки, грудне вигодовування.
2. Парентеральне: повне; часткове.

Початок вигодовування базується на оцінці клінічної та метаболічної стабільності. Недоношених дітей у разі стабільного стану з масою тіла 1500 – 2500г забезпечують годування грудним молоком матері шляхом прикладання до грудей або вигодовують з чашечки. Гарною передумовою для успішного годування є здатність дитини координувати смоктання, ковтання та подих. Грудне вигодовування слід розпочати як умога раніше залежно від стану дитини. Треба стежити за цими дітьми та регулярно їх зважувати. Недоношених з терміном гестації 32 - 34 тижні можна вигодовувати з чашечки, деякі можуть вже почати смоктати груди під контролем вагової кривої. Недоношених з терміном гестації 30 - 32 тижні годують переважно через зонд. Рациональною є комбінація годування з чашечки та через зонд. Новонароджені з терміном гестації до 32 тижнів вигодовуються за допомогою зонда (одноразового, який вводиться через рот) або постійного (назогастрального). Довжина зонда визначається як відстань від перенісся до мечоподібного паростка, а правильність його введення перевіряється відсмоктуванням шприцем вмісту шлунка. При потрапленні зонда у дихальні шляхи виникає апное, ціаноз. Постійним зондом слід користуватися протягом найкоротшого терміну, причому заміну його слід проводити кожні 3 дні. Годування за допомогою зонда проводять також у незрілих новонароджених, що мають термін гестації менший за 34 тижні, в яких майже завжди відсутній рефлекс смоктання; а також у більш зрілих дітей, в яких цей рефлекс пригнічений внаслідок хвороби.

При появі смоктального рефлексу слід перейти на годування з пляшечки, чергуючи його із зондовим. Прикладання до грудей здійснюють при досяганні маси тіла 1700-1900г та стійкому рефлексі смоктання, коли при проведенні контрольного прикладання до грудей дитина отримує достатній об'єм їжі.

Для вигодовування дитини можуть використовуватися материнське молоко, збагачене грудне молоко, високоадаптовані молочні суміші та парентеральне харчування.

Мінімальне трофічне харчування (МТХ) – це введення невеликих об'ємів харчування від 0,1 до 20 мл/кг/добу для забезпечення нормального розвитку та функціонування ШКТ, запобігання атрофії кишківника для глибоконедоно-шених дітей, а також у разі зниження толерантності до їжі або неспроможності ефективно збільшувати об'єм ентерального вигодовування внаслідок тяжкості стану дитини.

Протипоказання до МТХ – вроджені вади розвитку ШКТ, некротичний ентероколіт, шлунково-кишкові кровотечі, судоми, які не купуються, стаз в шлунку більше 10% від попереднього годування.

Незалежно від гестаційного віку дитини (визначальне значення має загальний стан дитини при народженні) МТХ слід починати протягом перших 3-8 годин життя та через 12 годин, якщо вводилися препарати сурфактанту, і проводять впродовж 6 – 7 діб, а за необхідності довше,

використовуючи доступні у неонатальній практиці методи комбінації ентерального зондового та парентерального харчування (ПХ). Зондове годування (ЗГ) - годування через назогастральний зонд болюсно або орогастральний зонд проводиться повільно протягом 15 хвилин із заохоченням матері підтримувати контакт “шкіра – до – шкіри”.

При поліпшенні стану дитини протягом перших 2-3-х тижнів життя, встановленні рефлексу смоктання та ковтання доцільно переходити до харчування з чашечки (або пляшечки) із прикладанням 1-2 рази до грудей матері із подальшим повним грудним вигодовуванням. З метою запобігання "стомлення" дитини та забезпечення більш плавного переходу до грудного годування можливі комбінації методик вигодовування: "зонд + груди матері", "зонд + пляшечка чи чашечка". При проведенні ентерального харчування необхідно враховувати загальний стан дитини та фізіологічні можливості ШКТ. Кількість годувань визначається масою тіла дитини, її загальним станом та ступенем морфо-функціональної зрілості. Найбільш часто використовують 7 – 8 разове годування (кожні 3 години). Для дітей з масою тіла <1000 г та дітей, які мають стаз або зригування, кількість годувань може бути збільшена до 10-12 разів водночас зі зменшенням об'єму їжі. Тривалість (режим) годування - фіксована, що забезпечує ефективне засвоєння їжі. Для недоношених і хворих доношених дітей не застосовують вільний режим годувань (за вимогою), оскільки вони не здатні регулювати об'єм їжі, що поступає. Темп збільшення об'єму їжі при ЕХ залежить від загального стану новонародженого і толерантності його до їжі та встановлюється індивідуально. Якщо дитина набирає вагу недостатньо, збільшують об'єм та частоту годування, використовують “заднє” та збагачене грудне молоко. З метою стимулювання рефлексу смоктання та збереження лактації у матері після стабілізації стану дитини доцільно використовувати метод "кенгуру" - викладання дитини на живіт матері, розміщуючи вертикально між молочними залозами.

Оцінка толерантності вигодовування базується на наступних ознаках: наявності здуття живота, частоти та характеру стільця, появи домішки крові у випорожненнях, наявності блювоти та зригування, погіршення загального стану дитини (збільшення частоти апное та епізодів брадикардії).

Готовність до грудного вигодовування оцінюється за наявністю смоктального рефлексу, клінічної стабільності, координації дихання, смоктання та ковтання, появи періодів сну та активності.

Показання для проведення методу “мати-кенгуру”: використовують при скорегованому віці дитині більше 32 тижнів, масі тіла більше 1000 г, відносній соматичній стабільності, наявності ентерального харчування та встановленої толерантності до їжі, відсутності постійного внутрішньовенного введення рідини. Кратність годування – 7-8 разів, через 3 години. Для дітей з масою тіла менше 1000 г – до 10-12 разів. Режим годування – фіксований. Вигодовування дитини під час проведення

методу „мати-кенгуру” – вертикально біля грудей.

Грудне вигодовування – це ідеальна їжа для дитини, яка легко засвоюється, повноцінно використовується організмом дитини, захищає від різноманітних інфекцій, сприяє формуванню системи імунітету, забезпечує емоційний контакт матері і дитини. Найбільш цінним є “заднє молоко”, яке отримане через 2 – 3 хвилини після початку харчування. Але грудне молоко не забезпечує всі потреби недоношених дітей, особливо потреби у білку, натрії, кальції, фосфорі, цинку в групі немовлят з дуже низькою та екстремально низькою вагою при народженні. Потрібно давати збагачувачі жіночого молока з додаванням амінокислот – Пре-семп (Semper), Ненатал –F (Нутриція), Енфаміл- збагачувач (Мід Джонсон), Еопротін (Мілупа), FM – 85 (Нестле), Пре-Нан (Нестле): - одна порція (2 грами) на 50 – 100 мл грудного молока до досягнення маси тіла 2,5 – 3 кг.

У разі неможливості застосування грудного молока використовують високоадаптовані молочні суміші для вигодовування недоношених: Пре-Нан – Нестле, Ненатал передчасний догляд (Нутриція), Пре-Ніпп.

У перші дні та тижні життя більшість дітей з дуже низькою та екстремально низькою вагою потребують проведення ПХ для забезпечення їх потреб у харчових та мінеральних речовинах. На сьогоднішній день доведена ефективність введення сучасних амінокислот цій категорії немовлят в перші 24 години після народження, що запобігає розвитку метаболічного шоку. Найбільш ефективне засвоєння білків забезпечується споживанням 30 – 50 небілкових калорій.

Проведення ПХ не виключає ентерального харчування. Їх комбінація позитивно впливає на загальний стан та адаптаційні можливості недоношеної чи хворої дитини.

Розрізняють повне парентеральне харчування, коли необхідний об’єм нутрієнтів вводиться внутрішньовенно та часткове парентеральне харчування – коли необхідний об’єм нутрієнтів вводиться частково внутрішньовенно, а частково через травну систему.

Парентеральне харчування проводиться за двома системами:

- I система, яку називають скандинавською або “збалансованою” – в ній присутні всі необхідні елементи харчування, включаючи жири;
- II система – гіпераліменації, в якій енергетичні витрати організму забезпечуються внутрішньовенним введенням тільки вуглеводів.

У перші 1-3 тижні життя (з врахуванням клінічного стану) здійснюється комбінація ПХ та ЕХ, що дозволяє адекватно забезпечити організм новонародженого харчовими речовинами та підготувати його до переходу на повне ентеральне харчування.

ПНЕВМОНІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ

А.І.Кожемяка, В.А.Клименко, Т.В.Сиренко

Харківський національний медичний університет

Захворювання органів дихання посідають важливе місце у структурі захворюваності та смертності новонароджених і в значній мірі визначають показники малюкової смертності.

Чисельні наукові дослідження і клінічні спостереження, які проведені в нашій країні та за кордоном, показали, що патологія органів дихання у дітей в неонатальному періоді характеризується своєрідністю нозологічних форм, які не зустрічаються у дітей старшого віку, розвиток яких пов'язаний з порушенням адаптації організму дитини до позаутробного життя.

Особливості патології бронхолегеневої системи в періоді новонародженості пов'язані насамперед з тим, що в цьому віці, як ні в якому іншому, простежується щільний зв'язок формування патології зі станом здоров'я матері, перебігом вагітності та пологів. Гострі та хронічні соматичні та інфекційно-запальні захворювання, ендокринна патологія, ускладнений перебіг вагітності та пологів створюють загрозу народження дитини передчасно з ознаками незрілості, виникнення внутрішньоутробної гіпоксії або асфіксії в пологах та внутрішньоутробного інфікування.

Відомо, що неонатальний період є одним з критичних в житті дитини, коли відбувається серйозна перебудова його функціональних систем, насамперед його дихання та кровообігу, до позаутробного життя. Порушення в становленні цих життєво важливих систем реалізується в таку патологію, як респіраторний дістрес-синдром (РДС), синдром аспірації меконію, затримка елімінації фетальної легеневої рідини, інтерстиціальна емфізема. З періодом новонародженості пов'язана і така патологія легень, як бронхолегенева дисплазія, яка формується переважно у недоношених дітей, що знаходяться на довготривалій штучній вентиляції легень (ШВЛ) та має хронічний перебіг. В неонатальному періоді проявляються та потребують невідкладних заходів деякі вади розвитку органів дихання, наприклад, атрезія хоан, трахеостраховідні нориці, діафрагмальна кила.

Серед захворювань бронхолегеневої системи у новонароджених пневмонія посідає особливе місце у зв'язку зі значним поширенням, важкістю перебігу, високою летальністю та можливим розвитком важких ускладнень. В Україні серед усіх госпіталізованих з приводу пневмонії дітей, група новонароджених складає більше 1%. За останні 3 роки в Україні спостерігається збільшення поширеності пневмонії серед дітей (від 8,66 до 10,34), в тому числі і серед новонароджених.

Проблема етіології та патогенезу пневмоній достатньо добре вивчена. Відомо, що етіологія пневмонії визначається її походженням, віком пацієнта та низкою інших факторів.

У різних вікових групах спостерігається певні відмінності спектру збудників пневмонії. Так, етіологія внутрішньоутробної пневмонії новонароджених переважно віддзеркалює спектр урогенітальних інфекцій жінок репродуктивного віку даного регіону. Постнатальні пневмонії частіше викликаються стрептококами групи В, рідше *E.Coli*, *K.pneumonia*, *S.aureus*, *S.epidermitis*, а антенатальні – стрептококами групи J, D, *Ch.trachomatis*, *Ureoplasma ureoliticum*, *Listeria monocitogenes*, *Treponema palidum*.

При недостатності гуморальної ланки імунітету, включаючи недоношених та незрілих новонароджених дітей, спостерігаються пневмококові, стафілококові, цитомегаловірусні пневмонії. При первинних клітинних імунодефіцитах та тлі довготривалої терапії глюкокортикоїдами пневмонії частіше обумовлені *P. carini*, *M.avium*, грибами роду *Candida*, *Aspergillus*. Часто спостерігаються вірусно-бактеріальні та бактеріально-грибкові асоціації – 65-80% .В патогенезі гострої пневмонії виділяють 6 фаз:

Перша – контамінація мікроорганізмами та набряково-запальна обструкція верхніх дихальних шляхів, порушення функції війчастого епітелію з наступним розповсюдженням патогену далі по трахеобронхіальному дереву до легеневої паренхіми.

Друга – первинна альтерація легеневої паренхіми, активація процесів перекисного окислення, розвитку запальної відповіді.

Третя – пошкодження під впливом прооксидантної системи не лише структур патогену, але й власного організму, в тому числі сурфактанта, дестабілізація біологічних мембран та власних субклітинних структур – фаза вторинної токсичної аутоагресії. При цьому збільшується площа пошкодження легеневої тканини, знижуються функціональні можливості тканин.

Четверта – порушення тканинного дихання, центральної регуляції дихання, вентиляції, газообміну та перфузії легень.

П'ята – розвиток дихальної недостатності та порушення недихальної функції легень (очисної, імунної, екскреторної, метаболічної, гемодінамічної та ін.).

Шоста – метаболічні та функціональні порушення інших органів та систем організму (білоксинтезуючої, детоксикаційної функцій печінки та ін.). Найтяжчі порушення метаболізму та енергетичного забезпечення спостерігаються у немовлят та дітей раннього віку, показники яких не досягають норми навіть в періоді реконвалесценції.

Існує 4 шляхи контамінації легень патогенною флорою:

- 1) аспірація вмісту ротоглотки (мікроаспірація під час сну – фізіологічний феномен, особливо в ранньому віці) – основний шлях,

- 2) повітряно-крапельний,
- 3) гематогенний з позалегового вогнища інфекції,
- 4) розповсюдження інфекції з тканин найближчих сусідніх органів.

Незалежно від типу збудника та шляху контамінації на слизовій оболонці бронхіального дерева розвивається пошкодження епітеліальних та імунних клітин з виділенням каскаду медіаторів запалення. Первинна захисна реакція на будь-який альтеруючий фактор представлена фагоцитозом та виділенням прозапальних цитокінів під впливом специфічних молекул інвазивних збудників – токсинів. При гострому процесі фагоцитоз забезпечують нейтрофільні гранулоцити, а при затяжному – моноцити, альвеолоцити. Фактори цитотоксичності нейтрофілів спрямовані на ядерні структури збудника з метою зруйнувати геном патогену. Напівзруйнований нейтрофілами мікроорганізм, сам нейтрофіл та тканинний детрит фагоцитуються моноцитами та остаточно перетравлюються, що сприяє згасанню процесів запалення та загоєнню ушкодженої тканини. Таким чином, можна вважати, що запалення – це універсальна захисна реакція організму, спрямована на елімінацію патогена.

Проте потрібно відмітити, що у новонародженої дитини у зв'язку з незрілістю імунної системи, зокрема, у зв'язку з особливостями фагоцитозу (незавершеність його останньої фази) захисні механізми виявляються недостатньо ефективними.

Ступінь важкості та перебіг пневмонії залежать від площі пошкодження, масивності та терміну дії токсинів та інших альтеруючих факторів. Це призводить до розвитку набряку, порушення мікроциркуляції в ділянці пошкодження, прогресуючої тканинної гіпоксії, а також визначає ступінь реакції лейкоцитарної ланки крові (рівень лейкоцитів, зсув формули крові ліворуч) та важкість пневмонії. Розвиток запальної реакції призводить до різкого збільшення енергетичних потреб організму, що в умовах гіпоксії веде до переважання катаболічних процесів та накопичення продуктів неповного розпаду з утворенням додаткового пула токсичних речовин, розвитку метаболічного ацидозу, дефіциту енергетичного забезпечення клітини, тяжкому порушенню всіх видів обміну (білкового, ліпідного, вуглеводного, водно-електролітного). Накопичення токсичних метаболітів і енергетична недостатність призводять до виснаження антитоксичних та адаптаційних ресурсів, в тому числі й до пригнічення імунної системи. Токсемія та енергодефіцит призводить до розвитку ендотоксикозу.

В умовах ендотоксемії та гіпоксії порушуються процеси обміну в найбільш енергетично залежних тканинах – в міокарді, мозку. Це призводить до порушення кровообігу в легенях, гемо- та лімфостазу з розвитком циркуляторної гіпоксемії і врешті-решт – до легенево-серцевої недостатності. Таким чином, важкість пневмонії визначається ступенем

токсикозу, дихальної недостатності, функціональним станом органів життєзабезпечення.

Також слід вказати на особливості патогенезу, які мають діти з деякими формами пневмонії.

Вентилятор-асоційовані пневмонії, які розвиваються у новонароджених на тривалій ШВЛ, є відносно новим аспектом пневмонії у новонароджених теперішнього часу. Цій проблемі присвячено значна кількість зарубіжних та вітчизняних досліджень. Дослідження показали, що частота цих пневмоній складає від 13 до 85% та залежить від маси тіла дитини при народженні, гестаційного віку, характеру патології, з приводу якої проводиться ШВЛ, а також тривалості та режимів останньої. Найчастіше вони розвиваються у глибоконедоношених дітей з РДС. В їх етіології переважає грамнегативна флора, в більшості випадків в поєднанні з коагулазонегативним епідермальним стафілококом, міко- і уреоплазмами, грибами та анаеробами. Особливістю патогенезу цих пневмоній є те, що в умовах ШВЛ з підвищеною концентрацією кисню значно збільшується небезпека токсичного впливу кисню на тканини легенів внаслідок активації вільнорадикального окислення.

Дослідження іноземних та вітчизняних авторів також вказують на збільшення рівня прозапальних медіаторів – інтерлейкіну-6 та 8, фактора некрозу пухлин в трахеобронхіальних аспіратах і крові у новонароджених, що перебувають на ШВЛ з приводу РДС. Процес часто перебігає в такій послідовності РДС – ШВЛ – пневмонія – БЛД.

Проблема меконіальної аспірації залишається актуальною проблемою неонатології, хоча за даними акушерських стаціонарів меконіальна аспірація складає невелику частку (<2,5%), але серед новонароджених, які надійшли до відділення реанімації з приводу гострої дихальної недостатності, частота меконіальної аспірації складає 23-48%. Цю патологію слід відрізнити від РДС, який є самостійною нозологічною формою і притаманний, головним чином, недоношеним дітям. Було доведено, що важливу роль в патогенезі порушень, які виникають при синдромі масивної аспірації меконію, відіграє обструкція нижніх дихальних шляхів, поява ателектазів, «повітряних пасток» та фокальної емфіземи з розвитком легеневої гіпертензії, з вено-артеріальним шунтуванням, через відкриті в цьому віці комунікації: артеріальний проток, овальне вікно, що супроводжується рефрактерною гіпоксемією.

У генезі легеневої гіпертензії має значення вплив імунореактивного ендотеліну – 1, який має виражену судиннозвужуючу дію, а також порушення механізму продукції оксиду азоту в ендотеліальних клітинах судин легенів. Складність лікування дітей з меконіальною аспірацією в більшості випадків визначається саме стійкою легеневою гіпертензією.

На сьогоднішній час вважається перспективним використання оксиду азоту в якості вазоділятатора легневих судин. Однак цей засіб потребує подальшого вивчення стосовно необхідних доз газу, які

інгалюються, значення транзиторного підвищення рівню метгемоглобіну при інгаляціях оксиду азоту. Необхідні також подальші спостереження за такими хворими.

Внутрішньоутробна пневмонія діагностується досить легко на підставі клінічних та рентгенологічних досліджень. Пневмонія розвивається у новонароджених різного ступеню зрілості в умовах внутрішньоутробного інфікування. В анамнезі дітей хворих на внутрішньоутробну пневмонію, звертають на себе увагу наступні чинники: вказівки на інфекційну патологію ($31,0\pm 8\%$), довготривалий безводний період ($80,0\pm 7\%$), каламутний характер навколоплідної рідини ($72\pm 8\%$). У більшості дітей має місце сполучення декількох названих чинників.

Дихальна недостатність, як правило, виявляється з моменту народження і зростає в подальші 5-6 діб життя на тлі очевидних ознак інтоксикації, на що вказує пригнічення ЦНС, блідо-сіруватий або жовтувато-ціанотичний колір шкірних покривів, збільшення печінки та селезінки. Вважається, що діагностика пневмонії у новонароджених повинна включати оцінку низки критеріїв. Фактори ризику розвитку та несприятливого перебігу пневмонії:

- вік до 28 діб;
- важка енцефалопатія (найчастіше гіпоксично-ішемічне ушкодження ЦНС);
- вроджені вади розвитку, зокрема, серця та магістральних судин, особливо з перфузією малого кола кровообігу;
- недоношеність.

Клінічні критерії діагнозу пневмонії новонародженої дитини:

- обтяжений ante- та інтранатальний анамнез (хвороби матері протягом вагітності, фетоплацентарна недостатність, гіпоксія плоду);
- слабе ссання при годуванні;
- блідість, периоральний та акроціаноз;
- кректання при диханні (зі стогнучим звуком);
- напруга та роздування крил носу, втягування податливих ділянок грудної клітки;
- дихальна аритмія (епізоди довготривалого апное та тахіпное до 80-100 дихальних рухів за хвилину), у доношених новонароджених частота дихальних рухів понад 60 за хвилину;
- швидке зростання легенево-серцевої недостатності та токсикозу;
- м'язова гіпотонія, пригнічення рефлексів періоду новонародженості;
- гепатолієнальний синдром;
- втрата маси тіла;
- покашлювання, рідше – виражений кашель;
- лихоманка, у незрілих новонароджених температурна реакція може бути відсутня;
- в гемограмі – нейтрофільний лейкоцитоз із зсувом вліво;

- розвиток гіпотермії та відсутність змін в загальному аналізі крові, свідчать про важкий перебіг захворювання, зрив адаптаційних механізмів організму дитини;
- на рентгенограмі – наявність інфільтратів в легеневій тканині, переважно двобічна, посилення легеневого рисунку в перифокальних ділянках.

У недоношених дітей, особливо у дітей з маленьким терміном гестації, пневмонія дебютує з проявів дихальної недостатності, яка швидко переходить в апное із посиленням ціанозу та гемодинамічних розладів. Для визначення ступеня дихальної недостатності використані рекомендації.

Визначення ступеня дихальної недостатності у новонароджених

Клінічні прояви	Ступінь дихальної недостатності		
	I	II	III
Тахіпноє	При навантаженні	В спокої	> 70 дих. за хв., дихальна аритмія
Втягіння міжреберних проміжків	Помірне	+	Виражене
Участь допоміжних м'язів в акті дихання	-	+	Виражене
Ціаноз	Періоральний легкий	Періоральний розповсюджений виражений	Розповсюджений
Інші прояви	-	-	Кивки головою в такт диханню

Клініко-інструментальні ознаки недостатності кровообігу у дітей

НК	Лівошлуночкова	Правошлуночкова
I	Задишка, тахікардія, акроціаноз при навантаженні >1', недостатній приріст маси тіла	
II А	Задишка без участі допоміжних м'язів, тахікардія, акроціаноз у спокої. Подовжений видих, набряки, знижений діурез, діарея.	
	ЧСС збільшується на 15-30%, ЧД – на 30-50% від норми.	Печінка виступає на 3 см нижче краю реберної дуги.
II Б	Постійні вологі хрипи в легенях, набряки, анасарка.	
	ЧСС збільшується на 30-50%, ЧД – на 50-70% від норми, акроціаноз.	Печінка виступає на 3-5 см нижче краю реберної дуги, спленомегалія, вибухають шийні вени.
III	Незворотні зміни в органах та тканинах	
	ЧСС збільшується на 50-60%, ЧД – на 70-100% від норми, набряк легенів.	Гепатоспленомегалія, анасарка, синдром внутрішньочерепної гіпертензії.

Клінічні прояви ступенів токсикозу у дітей

Ступінь токсикозу	Стан ЦНС	Колір шкіри, слизових оболонок	Пульс, АТ	Температура тіла, °С	Діурез
I	Збудження	Нормальний або червоний, блідість з ціанозом нігтів	Помірна тахікардія < 180 1' або норма, сістолічне АТ підвищене	39°-39,5°	Олігурія або норма
II	Сопор, середньомозкова кома, судоми	Блідість, «мармуровість», ціаноз слизових оболонок та нігтів	Тахікардія ≤ 220 за 1', діастолічне АТ підвищене	До 40°	Олігурія, анурія, гематурія
III	Стовбурова кома (термінальна)	Сіра, ціанотична, «мармуровість», симптом «білої плями», холодні, пастозні кінцівки, гіпостази, можливі геморагічні висипки	Тахікардія ≤ 200 за 1' або брадікардія, гіпотензія	Вище за 40° або гіпертермія	Анурія

Для діагностики пневмонії у новонароджених рекомендується такий обсяг лабораторно-інструментального обстеження:

Обстеження дитини у ВПН:

- оглядова рентгенограма органів грудної клітини у вертикальному положенні;
- клінічний аналіз крові та сечі;
- за показаннями – електроліти крові, білірубін та його фракції, трансферази, сечовина, креатинін, протеїнограма, коагулограма, імунограма, гемокультура, ЕКГ, обстеження з приводу інших захворювань;
- дітям у важкому стані проводиться моніторинг артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та дихання, пульсоксиметрія;
- по можливості слід верифікувати етіологію захворювання (методом ПЛР, ІФА – специфічні Ig A, M, G, бактеріологічне дослідження матеріалів від хворого – бактеріоскопія, посів).

Обсяг дослідження у відділенні реанімації та інтенсивної терапії:

- такий самий, як у ВПН;
- кислотно-лужний баланс крові;
- газовий склад крові;
- моніторинг діурезу, АТ, ЧД та ЧСС, показники гомеостазу;

- імунограма;
- при деструкції – посіви виділень з вогнищ.

Діагностичне значення має зростання тупості перкуторного звуку над ушкодженою ділянкою легень, вікарна емфізема в прилеглих ділянках легень, непостійні або стійкі та розповсюджені вологі хрипи в легенях.

Рентгенологічні дослідження дозволяють виявити вогнищеві та сегментарні зміни в легенях, які обумовлені запальною інфільтрацією. Вони локалізуються переважно в нижньо-медіальних та верхніх відділах правої легені, завжди поліморфні, різної інтенсивності без чітких контурів. Ці зміни, як правило, поєднуються з дрібними ателектазами легень та порушеннями гемодинаміки легень.

Ознаками несприятливого перебігу пневмонії є повторні апное, серцево-судинна недостатність, колапс, гіпоксемія, утворення патологічних шунтів, декомпенсований метаболічний ацидоз, зростання структурних змін в легенях.

Внутрішньоутробна пневмонія цитомегаловірусної та герпетичної етіології, як правило, розвивається на тлі генералізованої інфекції, яка супроводжується гепатитом або менінгоенцефалітом.

У всіх дітей, хворих на внутрішньоутробну пневмонію мають місце неврологічні порушення, котрі трактуються як гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС (ГІУ ЦНС) внаслідок внутрішньоутробної гіпоксії та асфіксії під час пологів. В структурі патологічних синдромів ГІУ ЦНС переважають синдром пригнічення, кома, судомний синдром.

У всіх дітей поєднання важкої форми пневмонії з гіпоксичним ураженням ЦНС виявлені гіпоксичні ураження серця, нирок, метаболічні порушення, коагулопатії. У тяжких випадках відмічається синдром поліорганної недостатності.

Аспіраційна пневмонія є наслідком масивної меконіальної аспірації, яка розвивається на фоні важкої анте- та інтранатальної гіпоксії плоду. Масивна меконіальна аспірація викликає обструкцію дихальних шляхів та пошкоджує сурфактантну систему легень, що обумовлює дихальну недостатність у новонароджених з усіма наслідками. Патогенез та клінічні прояви цього стану мали спільні риси, як з РДС, так і з пневмонією.

Усім дітям, які народились в асфіксії з оцінкою за шкалою Апгар на першій хвилині 2-3 бали, на п'ятій – 3-4 бали, повинна проводитись санація трахеобронхіального дерева. Рентгенологічне підтвердження пневмонії можливо отримати на 3-4 добу перебування дитини в стаціонарі. Перебіг пневмонії у більшості дітей з синдромом масивної меконіальної аспірації є важким з довготривалим збереженням дихальної недостатності, неврологічними порушеннями, змінами з боку нирок та порушенням метаболізму.

Вентилятор-асоційовану пневмонію діагностують у дітей, які довготривалий час перебували на ШВЛ у зв'язку з РДС, більшість цих дітей складають недоношені новонароджені. Пневмонію діагностують на

3-10 добу проведення ШВЛ, діагноз підтверджується рентгенологічними змінами в легенях. Перебіг пневмонії є важким, характеризується тривалим збереженням дихальної недостатності (до 16-20 діб), вираженою інтоксикацією, порушенням функції нервової, серцево-судинної системи та метаболічними розладами. Відмічається недостатня ефективність антибактеріальної терапії, яка обумовлена резистентністю до антибіотиків госпітальної флори, що викликала пневмонію у дітей цієї групи.

У дітей з пневмонією, що розвинулась на тлі вроджених вад розвитку серцево-судинної та дихальної систем, відмічається значна важкість перебігу пневмонії, обумовлена поєднаною дією низки чинників, а саме: гемодинамічними порушеннями у зв'язку з наявністю вроджених вад розвитку (стеноз легеневої артерії транспозиція магістральних судин, дефекти міжшлуночкової та міжпередсердної перетинки, атріовентрикулярна комунікація, комбіновані вади розвитку серця і судин), дихальною недостатністю у зв'язку з наявністю вроджених вад розвитку бронхолегеневої системи (гіпоплазія легенів, кісти, дольова емфізема, трахеостравохідна нориця). Патогенез вентилятор-асоційованої пневмонії складний, дихальна недостатність значно виражена, перебіг важкий з розвитком поліорганних порушень.

Особливістю перебігу пневмонії у недоношених новонароджених є такі ускладнення, як бактеріємія, менінгіт, інфекція сечовивідної системи. Пневмонія характеризується важким перебігом та більш частими ускладненнями. Головними збудниками пневмонії у недоношених новонароджених були стрептококи групи В, E.Coli. Пізні неонатальні інфекції у недоношених, як правило, викликані нозокоміальною флорою. Ризик розвитку інфекції зворотно пропорційний гестаційному віку та масі тіла при народженні та прямо пропорційний важкості стану новонародженого.

За даними літератури у недоношених дітей, які перебували на ШВЛ, пневмонія складає 45,8%, у відділеннях виходжування – 19,2%. Встановлено, що тривала ШВЛ підвищує ризик розвитку пневмонії.

Бронхо-легенева дисплазія (БЛД) виникає при лікуванні респіраторного дистрес-синдрому (РДС) у недоношених за допомогою ШВЛ, але також і у дітей, що потребують проведення ШВЛ і з інших причин. Серед таких причин слід зазначити меконіальну аспірацію, пневмонію, симптоматичну відкритую артеріальну протоку (СВАП), аномалії розвитку дихальної системи, апное новонародженого.

Частота розвитку БЛД варіабельна і залежить від гестаційного віку та маси тіла при народженні дитини. Чим менше гестаційний вік і вага при народженні, тим частіше у таких дітей розвивається БЛД. У дітей з вагою при народженні до 750г БЛД розвивається в 75% випадків, серед дітей до 1000г – до 44%, у дітей від 1000г до 1500г – у 3-16%, а більш 2000г – у 1%. Летальність при БЛД на першому році життя становить 23-36%.

Поняття «сучасні медичні технології» включало: сучасний підхід до діагностики пневмонії у новонароджених, використання сучасної апаратури для моніторингу життєво важливих функцій організму, і використання удосконалених апаратів для проведення ШВЛ, оптимізацію техніки проведення ШВЛ, ендотрахеальне введення куросурфа, використання відкритих реанімаційних систем для виходжування хворих, диференційований підхід до призначення медикаментозної терапії при різних формах пневмонії.

Шпиталізація дітей в реанімаційне відділення проводиться при діагностиці пневмонії при наявності наступних симптомів:

- частота дихальних рухів більше 60 у 1 хвилину;
- значне втягування міжреберних проміжків і яремної ямки при диханні;
- стогнуче дихання, дихальна аритмія (апное, гаспінг);
- гостра серцево-судинна недостатність;
- порушення свідомості, судоми;
- розвиток легенево-плевральних ускладнень (плеврит, легенева деструкція, абсцес, пневмоторакс).

Після ліквідації проявів дихальної недостатності, інтоксикації, гемодинамічних порушень, діти переводяться у відділення патології новонароджених для подальшого лікування.

У організації лікувального процесу важливе значення має забезпечення адекватного виходжування дитини - з використанням сучасних відкритих реанімаційних систем, кувезів. Використання відкритих реанімаційних систем для виходжування новонароджених більш сприятливе в порівнянні з інкубаторами тому, що сприяє забезпеченню оптимального температурного режиму, зручне для здійснення кардіореспіраторного моніторингу, виконання необхідних процедур по догляду за дітьми, але для глибоконедоношених дітей – слід користуватися кувезами.

У відділенні патології новонароджених діти перебувають разом з матір'ю, рекомендуються регулярні провітрювання, дотримання певного температурного режиму, проводиться часта зміна положення тіла, догляд за шкірою і слизовими, збалансоване харчування і режиму пиття. Прикладання дитини до грудей проводиться тільки після ліквідації дихальної недостатності, токсикозу, відновлення координації між диханням, ссанням і ковтанням. Новонароджені діти у тяжкому стані годуються через зонд зцідженим материнським молоком або адаптованими сумішами. Важливою умовою раціонального лікування є харчування жіночим нативним молоком. Численні дослідження як у нашій країні, так і за кордоном, показали, що відсутність ентерального харчування стимулює розвиток кишкового дисбіоценоза. При штучному вигодовуванні використовуються різноманітні сучасні адаптовані суміші: НАН-1, Нутрилон-1, за показанням (діти з екстремально низькою масою тіла,

синдромом мальабсорбції)- лікувальні суміші Алфаре, Pepti-Junior, Humana HN, Humana 0.

Ентеральне харчування необхідно вводити якомога раніше, починаючи з 2-3 доби життя. Абсолютним протипоказанням для призначення ентерального харчування є хірургічна патологія шлунково-кишкового тракту, підозра на некротичний ентероколіт, проведення високочастотної вентиляції, несприйняття їжі (залишок шлункового вмісту перед наступною годівлею перевищує 20% обсягу попередньої годівлі), присутність у калі крові. Відносним показанням для проведення парентерального харчування - неможливість забезпечити калорійні потреби більше 80-90 ккал/кг/добу.

Терапія дихальної недостатності включає санацію верхніх дихальних шляхів, трахеобронхіального дерева, нормалізацію показників центральної гемодинаміки, кислотно-лужного стану. Для протезування функції зовнішнього дихання рекомендується використання сучасних респіраторів (наприклад: Leoni - 2, SLE 2000, SLE 5000, Bear 750 Cub, SensorMedics 3100, Christina).

Використання сучасних дихальних апаратів дозволяє:

- а) проводити ШВЛ дітям з критично низкою масою тіла(< 1000,0),
- б) скоротити час перебування на ШВЛ,
- в) зменшити ризик розвитку баротравми,
- г) нормалізувати параметри центральної гемодинаміки, мозкового кровотоку,
- д) знизити ризик розвитку БЛД, НЕК.

Названі дихальні апарати дозволяють максимально адаптувати режими проведення ШВЛ близьких до функціональних особливостей дихальної системи кожного хворого з різним ступенем зрілості й різним ступенем важкості захворювання.

Проведення штучної вентиляції полягає в дотриманні ряду принципів:

- а) ретельний контроль дихального обсягу на видиху (5-7 мол/кг у хвилину), що дозволяє не призводити до перерозтягнення легенів з урахуванням розтяжності легенів новонародженої дитини,
- б) поєднання комбінацій режимів синхронізації ШВЛ (PTV, SIMV/PSV, CPAP/PSV, CPAP+PSV+MMV, VAPS+MMV) дозволяє відмовитися від рутинного застосування міорелаксантів й обмежитися застосуванням нейровегетативної блокади, седатії,
- в) застосування пульсоксиметрії й капнографії привело до більш раціонального проведення ШВЛ, зниженню тривалості перебування хворих у відділенні реанімації.

Медикаментозна терапія пневмоній передбачає етіотропне, патогенетичне й симптоматичне лікування з урахуванням особливостей фармакодинаміки й фармакокінетики препаратів у даній віковій групі, їхньої сумісності. Вимогою до вибору препаратів є їхня ефективність і

безпека в даній віковій групі. Має враховуватись ряд факторів: нозоформа захворювання (внутрішньоутробна, інтранатальна, постнатальна пневмонія, домашня, госпітальна, нозокоміальна пневмонія, епідситуація пологового будинку або відділення патології новонароджених), від збудника, антибіотикограма до та на тлі лікування, можливість зміни збудника, наявність супутньої патології, вік, маса тіла, зрілість новонародженого.

Вирішальним фактором у лікуванні є максимально раннє й обґрунтоване призначення антибактеріальної терапії. Успіх антибактеріальної терапії визначається вибором найбільш активного й найменш токсичного препарату, рішенням про оптимальний спосіб введення, вибором дози й режиму введення, моніторингом побічних ефектів, рішенням про доцільність або необхідність сполучення антибактеріальної терапії. Тривалість антибактеріальної й противірусної терапії визначається особливостями клінічного перебігу захворювання. Показанням до зміни антибіотиків є відсутність клінічного ефекту протягом 48-72 годин при неускладненій й 36 - 48 годин при ускладненій формі пневмонії або розвиток небажаних реакцій на медикаменти. У випадку верифікації збудника етіотропну терапію призначають відповідно до антибіотикограми. Досить високо ефективними антибіотиками у наш час вважаються: цефалоспорини IV покоління - цефепім 100 мг/кг/доба, максипім 100 мг/кг /добу й аміноглікозиди III покоління - нетроміцин 6-8 мг/кг/добу, ванкоміцин 45 мг /кг/добу.

У недоношених немовлят із пневмонією, що розвилася на тлі РДС, застосовується ендотрахеальне введення курсурфа за схемою (до 200 мг/кг, потім за показаннями по 100 мг/кг).

Ліквідація наслідків гіпоксичного впливу на організм дитини проводиться з використанням медикаментозної терапії: дітям з постгіпоксичною кардіопатією призначається неотон 100 мг/кг/добу 3 рази, препарати ноотропної й метаболічної дії - цераксон, L-лізіна есцинат, L-карнітин, пікамилон тривалістю до 1 місяця.

Усі діти, хворі на пневмонію, потребують проведення інфузійної терапії, яка повинна проводитись за наступними принципами:

- обсяг рідини є основним чинником, що визначає функціональну адекватність інфузійної терапії;
- необхідність поступовості збільшення навантаження й введення до складу інфузійної програми нових компонентів з урахуванням індивідуальних особливостей постнатального дозрівання функції нирок або її відновлення при патологічних станах;
- необхідність проведення клініко-лабораторного контролю водно-електролітного балансу для оцінки адекватності інфузійної програми.
- при проведенні інфузійної терапії, потрібен суворий облік кількості введеної рідини та діурезу;

Базовим розчином для проведення інфузійної терапії вважається 10% розчин глюкози. У дітей з гіпоглікемією застосовується 12,5-15% розчин глюкози з максимальною швидкістю 10 мол/кг/годину. При гіперглікемії обмежується темп введення глюкози до 0,3 г/кг/годину, а при стійкій гіперглікемії (12 ммоль/л) вводиться інсулін (0,1 од/кг/годину).

При проведенні як ентерального, так і парентерального харчування у дітей рекомендовано досягати калорійної потреби 130-140 ккал/кг/добу, а у дітей із БЛД - 160-170 ккал/кг/добу.

Показанням до призначення іммунокорегуючої терапії є імунологічні порушення (різке зниження Ig G).

Профілактика пневмоній новонароджених базується на дотриманні загальних санітарно-гігієнічних принципів: ізоляції від інфекційних хворих, вологих прибирань та провітрюванні приміщень. Слід виконувати рекомендації, що включають епідеміологічний контроль, навчання персоналу методам профілактики вентилятор-асоційованих захворювань, дослідження збудника, антибіотикорезистентності, приймати заходи щодо переривання механізмів передачі інфекції (стерилізація й високоефективна дезінфекція обладнання, що контактує зі слизовим шаром дихальних шляхів), стерилізація контуру респіратора перед застосуванням у кожного нового пацієнта, видалення конденсату зі шлангів і влогозбірників. При відсмоктуванні слизу з трахеї використовувати стерильні катетери одноразового застосування, заміну всіх трубок

ВНУТРІШНЬОУТРОБНІ СПЕЦИФІЧНІ ІНФЕКЦІЇ. ЕМБРІО- І ФЕТОПАТІЇ

Г.А. Павлишин

Тернопільський державний медичний університет

Внутрішньоутробні інфекції (ВУІ) – група захворювань, при яких зараження відбувається від матері в анте- та інтранатальному періоді розвитку плода. У сучасній літературі зустрічається під назвою TORCH - інфекція, що означає Т (toxoplasmosis), R (rubeola), С (cytomegalia), Н (herpetica infectio), О other). Актуальність вивчення ВУІ зумовлена низкою причин:

По-перше, протягом останніх років спостерігається ріст частоти даної патології, що вочевидь пов'язано з однієї сторони з більш інформативними методами діагностики, розширенням спектра досліджуваних збудників; а з іншої – не виключений істотний ріст даної патології. Це зумовлено зростанням інфікованості жінок дітородного віку збудниками, які спричиняють внутрішньоутробні інфекції плода: вірусними (цитомегаловірусними, герпетичними, ентеровірусними), хламідійними, мікоплазмовими, паразитарними, грибковими, бактеріальними.

Дане положення підтверджує сумна статистика: на сьогодні при обстеженні вагітних антитіла до цитомегаловірусу виявляють у понад 90 % жінок, до ентеровірусу Коксакі В – до 74 %, до герпесвірусу II типу, хламідій, мікоплазми – близько 50 % випадків, до стрептококів групи В – до 35 %. Частота зараження плода при цьому складає від 10 до 70 %, залежно від характеру збудника, терміну вагітності, напруженості гуморального і клітинного імунітету та інших факторів.

По-друге, ВУІ впродовж останніх років займають пріоритетне місце в структурі причин смертності новонароджених, оскільки питома вага їх складає до 65 %, а також їм належить суттєва роль у патогенезі багатьох патологічних станів, таких як мальформація мозку, дисплазія органів, дисфункція систем.

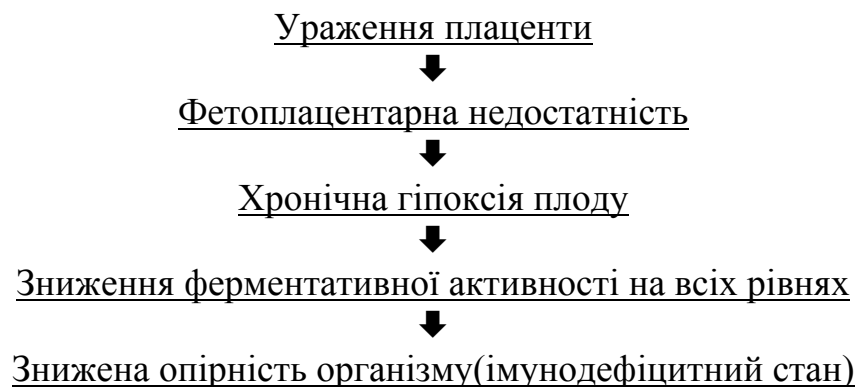
По-третє, утруднена діагностика ВУІ, оскільки інфекційний процес у матері часто перебігає безсимптомно або в легкій формі без виражених клінічних ознак; особливо це стосується вірусних інфекцій (цитомегаловірусної, вірусного гепатиту, герпетичної інфекції); захворювання плода може зумовлюватися не лише прямою дією збудника, але й мікст-інфекцією, інтоксикацією, імунологічними змінами, порушеннями обміну речовин у матері; дана патологія в новонародженого часто приховується маскою затримки внутрішньоутробного розвитку, гіпотрофії, асфіксії, пологової травми.

Як правило, ВУІ діагностуються лише після народження дитини. Для діагностики ВУІ має значення детально зібраний анамнез, зокрема визначення строку гестації при інфікуванні (періоду інфікованості). Чому саме?

Інфікування плода на певному етапі внутрішньоутробного розвитку має різний патологічний ефект. Розрізняють ембріо- та фетопатії. Для кращого розуміння варто пригадати, що внутрішньоутробний період складається з двох фаз - ембріонального (до 9 тижнів) і плацентарного (після 9 тижнів) розвитку. Під час фази ембріонального розвитку закладаються органи й системи, формуються зовнішні частини тіла й внутрішні органи. Дія несприятливих факторів (інфекції) саме в цьому періоді спричиняє розвиток інфекційних ембріопатій, які проявляються перериванням вагітності в ранні терміни, мертвонародженням, формуванням уроджених вад розвитку (внаслідок альтернативних, проліферативних запальних змін). Найбільш часто уроджені вади виникають під впливом вірусів (краснухи, кору, простого герпесу, вірусного гепатиту, грипу, респіраторних інфекцій). Наприклад, ураження ембріона на 5-10 тижні внутрішньоутробного розвитку вірусом краснухи викликає дефект міжшлуночкової перетинки, аномалію очей і внутрішнього вуха.

Інфікування плода у фазі плацентарного розвитку (під час тканинної диференціації органів плода, тобто його росту) спричиняє розвиток фетопатій. При цьому патогенних змін безпосередньо зазнають плацента і плід.

Ураження плаценти сприяє розвитку фетоплацентарної недостатності (в різних відділах розвиваються функціональні та морфологічні зміни - дегенеративні, дистрофічні), внаслідок чого створюються передумови для хронічної гіпоксії плода, гіпотрофії, що призводить до зниження опірності дитячого організму (плода), розвитку імунодефіцитного стану. Схематично це можна зобразити так:



Фетопатії проявляються передчасними пологамі, народженням дитини з дуже малою масою тіла (менше 1500 г), затримкою внутрішньоутробного розвитку, множинними стигмами. Крім того, в цьому періоді формуються уроджені вади розвитку тих систем, які не

закінчили свого формування (мозок, легені, серце). Наприклад, формування мозку триває протягом усієї вагітності, тому вади мозку можуть виникнути в будь-якому періоді внутрішньоутробного розвитку - гідроцефалія, мікроцефалія, а також полікістоз інших органів.

Наслідки ВУІ: I. При антенатальному інфікуванні: аборти, викидні, мертвонародження; вади розвитку, дисплазії внутрішніх органів (нирки, легені, мозок тощо); неонатальна смерть; видужування; персистенція збудника в клінічно здорової дитини.

II. При інтранатальному інфікуванні: дисбаланс розвитку, функціональні та органічні порушення (енцефалопатії, ендокринопатії, хронічні захворювання як внаслідок дисплазії органів, так і в результаті персистенції мікроорганізмів - хронічний нефрит, пієлонефрит, пневмонія тощо).

Етіологія ВУІ - поліетіологічна, тобто збудниками можуть бути віруси, бактерії, гриби, найпростіші, хламідії, мікоплазми.

I. Віруси: цитомегаловірус - ДНК-вірус із групи герпетичної інфекції; простий герпес 1-2 типів - ДНК-вірус із групи герпетичної інфекції; вітряної віспи - ДНК-вірус із групи герпетичної інфекції (родина герпесів); краснухи, кору, епіпаротиту - РНК-вірус, міксовірус; ентеровірус - РНК-вірус із груп Коксаки, ЕСНО; респіраторні віруси - грипу, парагрипу, аденовіруси, РС-віруси; вірусного гепатиту;

II. Бактерії - лістерії, трепонема, мікобактерії Коха, умовно-патогенна флора (стрептококи В, Д, кишкова паличка, ентеробактерії).

III. Паразити - токсоплазма.

IV. Мікоплазми.

V. Хламідії.

За даними сучасної літератури, переважними збудниками антенатальних ВУІ є мікоплазми і віруси (цитомегалія, простий герпес, ентеровіруси, грип, РС-віруси тощо), а інтранатальних - хламідії та мікробна інфекція (стрептокок групи В, лістерії, умовно-патогенні мікроорганізми). Варто підкреслити всезростаючу роль умовно-патогенної мікрофлори (аеробів, анаеробів), особливо грамвід'ємних бактерій, облигатних анаеробів, що зумовлено широким використанням антибіотиків, які пригнічують аеробну флору.

Шляхи проникнення - шляхи інфікування:

1. Гематогенний (трансплацентарний) - при цьому, як правило, уражається плацента, порушується плацентарний бар'єр; хоча в деяких випадках (віруси, бліда трепонема) можливе проникнення збудника через непошкоджену плаценту.
2. Контамінаційний - відбувається через інфіковані навколоплідні води:

- висхідним шляхом - при проникненні інфекції з піхви, шийки матки;
 - низхідним шляхом - при проникненні інфекції з черевної порожнини через маткові труби;
 - контактним шляхом - при розміщенні вогнища безпосередньо в стінці матки, в плаценті.
3. Інтранатальний - при проходженні плода через інфіковані пологові шляхи матері.

Близько 2% новонароджених дітей інфікуються в антенатальному періоді, 10% - під час пологів (інтранатально), або ж одразу після пологів. При вивченні механізмів зараження плода встановлено, що гематогенний шлях передачі більш характерний для цитомегаловірусної й ентеровірусної інфекцій, вірусів простого герпесу, вітряної віспи, грипу, а також при лістеріозі, мікоплазмозі, деяких бактеріальних інфекціях. Висхідний шлях більш властивий для умовно-патогенної мікрофлори, хламідіозу, мікоплазмозу, лістеріозу, гепатиту В та інших інфекцій.

При проходженні плода через інфіковані пологові шляхи матері до появи ВУІ призводять збудники як бактеріальної, так і вірусної (вірус простого герпесу, цитомегаловірус) природи.

Фактори ризику ВУІ (анте- та інтранатального походження):

1. Обтяжений акушерський анамнез - викидні, мертвонародження, невиношування при попередніх вагітностях, народження дітей із множинними уродженими вадами розвитку або тих, які померли в ранньому віці.
2. Патологічний перебіг даної вагітності - загроза переривання, багатовіддя, гестози, передчасне відходження навколоплідних вод, передчасне відшарування плаценти або прирощення плаценти.
3. Захворювання сечостатевої системи - урогенітальна інфекція (кольпіт, ендоцервіцит, вульвагініт, дисбіоз генітального тракту, пієлонефрит, інфекція сечовидільних шляхів, уретрит), ерозія шийки матки, кісти яєчників. Урогенітальна інфекція широко поширена серед жінок репродуктивного віку. Так на сьогоднішній день, запальні гінекологічні захворювання бактеріально-вірусної етіології складають близько 50 %, а бактеріальний вагіноз із глибокими порушеннями мікроекології генітального тракту зустрічається серед вагітних у 34 % випадків.
4. Екстрагенітальна патологія вагітної, ГРВІ під час вагітності.
5. Патологічний перебіг пологів – тривалий безводний період (більше 6 год), брудні навколоплідні води, акушерська допомога при пологах.
6. Запальні інфекційні процеси, підвищення температури в матері до, під час і після пологів (ендометрит, мастит).
7. Народження дитини з такими клінічними ознаками:

- а) недоношеність, затримка внутрішньоутробного розвитку, гіпотрофія, стигми дизембріогенезу, вади розвитку, гідроцефалія;
- б) прояви неспецифічного інфекційного процесу - уроджена пневмонія, фетальний гепатит, менінгоенцефаліт, інфекція сечовидільних шляхів, підвищення температури в перші два дні, погіршення загального стану дитини в перші години життя тощо;
- в) прояви специфічного інфекційного процесу - уроджена краснуха, сифіліс, лістеріоз, токсоплазмоз тощо;
- г) синдром дихальних розладів, асфіксія, потреба в інтенсивній терапії та реанімаційних заходах, жовтяниця невідомого генезу, неврологічна симптоматика, яка дає змогу запідозрити ВУІ.

На превеликий жаль, більшість ВУІ (перинатальної інфекції) в періоді новонародженості не мають специфічної клінічної симптоматики. Ознаками інфекційного процесу в новонародженого можуть бути такі синдроми (синдроми фетального інфікування):

- 1) інтоксикаційний - зниження апетиту, затримка збільшення маси, гіпотрофія, в'ялість, склерема, блідість шкіри (із сіруватим відтінком) і слизових або жовтяниця, пурпура;
- 2) респіраторний - задишка, тахіпное, апное, ціаноз носогубного трикутника, участь допоміжної мускулатури в акті дихання;
- 3) диспепсичний - зригування, блювота, здуття живота, часті рідкі випорожнення, пастозність передньої черевної стінки, збільшення печінки і селезінки;
- 4) кардіоваскулярний - тахікардія, послаблення тонів, розширення меж серця, блідість, мармуровість, холодні кінцівки, набряки, пастозність, зниження артеріального тиску;
- 5) ураження нервової системи - виражена в'ялість, адинамія або, навпаки, збудження, судоми, мозковий крик, вибухання тім'ячка, м'язова гіпотонія, гіпорексія;
- 6) гематологічні порушення: анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія або лейкоцитоз, підвищена кровоточивість, спленомегалія.

Діагностика ВУІ. Одним з основних методів діагностики ВУІ є трансабдомінальний амніоцентез із подальшою ідентифікацією інфекційного агента в навколоплідних водах; кордоцентез із визначенням збудника або рівня специфічних антитіл у пуповинній крові. До непрямих методів діагностики належать бактеріологічні та вірусологічні дослідження цервікального каналу, уретри, піхви, а також серологічні методи, які визначають рівень специфічних антитіл у крові жінки.

Велику роль у діагностиці відіграє дослідження амніотичної рідини з визначенням рівня глюкози, концентрації С-реактивного білка,

співвідношення кількості паличкоядерних гранулоцитів та загальної кількості лейкоцитів і вмісту гаптоглобуліну, які мають прогностичне значення для ВУІ.

В антенатальному періоді діагностичне значення має ультразвукове сканування. Про інфікування плода свідчать такі ознаки: невідповідність розмірів плода терміну вагітності, синдром затримки розвитку плода, виявлення кальцифікатів у печінці, нирках, шлуночках мозку, плаценті, аномальна кількість навколоплідних вод, порушення структури плаценти (варикозне розширення її судин, наявність гіперехогенних включень, набряк плаценти), ознаки передчасного або запізненого дозрівання плаценти.

Метод кардіотокографії дозволяє запідозрити наявність ВУІ на основі кардіотокографічних змін у плода: в частини інфікованих плодів в антенатальному періоді спостерігається зниження частоти серцебиття з монотонністю ритму, на інтранатальних кардіотокограмах - виражена тахікардія (понад 180 за 1хв).

Гістологічне дослідження плаценти також виявляє ознаки ВУІ: вогнищева затримка дозрівання ворсин; редукція судинного русла; звуження міжворсинчастого простору; поліморфноядерна інфільтрація оболонок; стаз формених елементів крові у судинах плаценти; склерозування ворсин.

Останнім часом особливого значення набуває метод визначення генома збудника/ів у гістологічних зрізах за допомогою полімеразної ланцюгової реакції та ДНК-гібридизації.

Із метою профілактики, діагностики та лікування інфекційних ускладнень у плода та новонароджених у ряді країн прийнято "альтернативну" стратегію ведення вагітних і роділь, яка передбачає повне охоплення скринінгом вагітних групи ризику щодо ВУІ та адекватне лікування інфікованих жінок.

ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНА (ЦМВ) ІНФЕКЦІЯ - CYTOMEGALIA.

Європейським регіонарним бюро ВООЗ ЦМВ-інфекція віднесена до групи захворювань, які визначають майбутнє інфекційної патології, так як має виражений опортуністичний характер і проявляється в умовах імунодефіциту різної етіології. До факторів, які визначають розвиток захворювання належать: 1) масивність інфікування (в організм надходять великі дози вірусу); 2) пригнічення клітинного імунітету, причинами якого є СНІД, цитостатична терапія, трансплантація органів і тканин; 3) низький соціально-економічний рівень; 4) вакцинація; 5) вагітність. Усі ці чинники, особливо їх поєднання, створюють умови для активації ЦМВ-інфекції (насамперед серед осіб із категорії підвищеного ризику: вагітні, новонароджені, реципієнти гемотрансфузій і трансплантантів органів) на фоні імуносупресивної терапії.

Найбільш небезпечним є інфікування цитомегаловірусами в періоди внутрішньоутробного розвитку та раннього дитячого віку. Цитомегалією заражається до 2,5 % новонароджених і 50-60 % дітей грудного віку. Встановлено, що ЦМВ-інфекція в 7 разів частіше є причиною інфікування плода, аніж вірус краснухи.

Цитомегаловірус - ДНК-вірус герпетичної природи має такі особливості: 1) надзвичайно велика ДНК; 2) можливість реплікації вірусу без пошкодження клітини; 3) повільна реплікація вірусу; 4) викликає різке зниження клітинного імунітету (зменшується співвідношення Тх/Тс); 5) екскреція вірусу зберігається протягом 2-8-ми років.

Джерелом є мати (носій, або хвора), зокрема біологічні рідини та виділення (кров, слина, сеча, грудне молоко, вагінальний секрет).

Інфікування: трансплацентарним шляхом, при проходженні через пологові шляхи (колонізація шийки матки), при годуванні грудним молоком, при гемотрансфузіях. Без сумніву, характерною є передача ЦМВ-інфекції через слину під час поцілунків ("хвороба поцілунків").

Характер ураження плода залежить від періоду інфікування. При інфікуванні (зараженні) на ранніх етапах внутрішньоутробного розвитку можливі - загибель плода, самовільний викидень, уроджені вади розвитку. Інфікування в пізні строки вагітності зумовлює народження плода з ознаками захворювання. Уроджена цитомегалія носить генералізований характер і характеризується множинними ураженнями різних органів і систем.

Класична форма ЦМВ-інфекції проявляється недоношеністю, уродженою гіпотрофією, гепатоспленомегалією, жовтяницею, яка зумовлена ураженням печінкових клітин - паренхіматозною, а також холестазом; починається з перших днів, проте інтенсивність поступово зростає до 2-х тижнів, досягає максимуму на 3-4 тижні й поступово зменшується, хоча може зберігатися до 3-6 місяців; ураженням нервової системи, що проявляється синдромами пригнічення або судомним, гідроцефальним, а також розвитком ЦМВ менінгоенцефаліту, для якого характерне утворення некрозів навколо бокових шлуночків, кальцифікатів та кіст, що свідчить про давність процесу, з розвитком мікро- або гідроцефалії, відставанням у психомоторному розвитку; ураженням органів дихання з розвитком інтерстиціальної пневмонії (виражена задишка, ціаноз, кашель із незначними фізикальними змінами), бронхіту, перибронхіту; ураженням слинних залоз, очей (хоріоретиніт, увеїт, кератокон'юнктивіт), внутрішнього вуха (зниження слуху); ураженням нирок (протеїнурія, лейкоцитурія, в осаді - цитомегаловірусні клітини), геморагічним синдромом (анемія, тромбоцитопенія - у вигляді петехій, мелени).

Особливості ураження органів і систем при ЦМВ-інфекції:

- 1) ураження нервової системи - у вигляді грубих органічних порушень (гідро-мікроцефалія; судоми, загальні зміни – енцефаліт, менінгоенцефаліт, множинні стигми дизембріогенезу);
- 2) ураження органів дихання - інтерстиціальна пневмонія часто поєднується з мікст-інфекцією у вигляді гнійно-деструктивних процесів, ателектазів, бронхіальної обструкції;
- 3) ураження органів травлення - печінки, кишківника, підшлункової, слинних залоз часто поєднується з вродженими вадами розвитку;
- 4) ураження органів сечовиділення – сечовивідних шляхів та інтерстиції нирки часто поєднуються з вродженими вадами розвитку (аномалії сечовидільної системи);
- 5) виражений токсикоз без температурної реакції.

Класичною є тетрада: жовтяниця, гепатоспленомегалія, геморагічний синдром (тромбоцитопенія), тяжка форма ураження нервової системи.

Додаткові методи дослідження. Лабораторна діагностика ґрунтується на різних методах виявлення ЦМВ-інфекції її антигенів і специфічних антитіл (табл. 1).

Таблиця 1.

Методи лабораторної діагностики ЦМВ-інфекції

Метод	Мета дослідження	Клінічний матеріал
Цитоскопічний	Виявлення ЦМВ-інфекції (гігантські клітини з крупним ядром - "совині очі")	Слина, сеча, ліквор, заражені тканини, органи
Вірусологічний	Виділення ЦМВ-інфекції на чутливих культурах клітин або чутливих лабораторних тваринах	Кров, заражені тканини, екскрети
Мікроскопічний (імуно-флюоресцентний, імуноелектронна мікроскопія)	Виявлення вірусних антигенів і антитіл	Сироватка крові й інші біологічні рідини
Імунологічний метод (імуноферментний (ІФА), радіоіmunний (RIA))	Виявлення антитіл до ЦМВ-інфекції антигенів	Сироватка крові й інші біологічні рідини
ДНК-гібридизація	Виявлення вірусної ДНК	Сироватка крові, заражені тканини, екскрети
Ланцюгова полімеразна реакція	Виявлення вірусної ДНК	Кров, заражені тканини, екскрети

Для лікування ЦМВ-інфекції пропонують використовувати специфічні противірусні препарати і патогенетичні засоби імунотерапії. Противірусні препарати широко застосовуються в лікуванні герпетичних захворювань, проте в лікуванні ЦМВ-інфекції повністю себе не виправдали. Неефективність лікувальної дії відарабіну, віразолу, ацикловіру зумовлена відсутністю певного гена в ЦМВ-інфекції, який детермінує синтез клітинної тімідінкінази, що суттєво відрізняє її від інших герпетичних вірусів.

Позитивний ефект спостерігається при використанні ганцикловіру, цитотекту. Цитотект (специфічний антицитомегаловірусний імуноглобулін) застосовується в дозі 2 мл/кг кожних два дні або 4 мл/кг кожних 4 дні доведено, до зменшення клінічних симптомів. Використовують полівалентні імуноглобуліни: пентаглобін, сандоглобін, інтерглобін для доведеного введення.

Ганцикловір (цимевен) - препарат, який інгібує реплікацію віруса, пригнічуючи ДНК-полімеразу. Призначається в дозі 5 мг/кг двічі на добу доведено протягом 14-21 дня з наступним переходом на пероральне вживання (5 мг/кг/на добу). Фоскарнет (фоскавір) 60мг/кг 3 рази в день доведено впродовж 14-21 дня.

В основному лікування ЦМВ-інфекції патогенетичне. Враховуючи суттєве пригнічення Т-клітинної ланки імунітету при ЦМВ-інфекції,

можна стверджувати, що імунокоригуюча та імуностимулююча терапія має важливе значення. У зв'язку з цим, виправдане призначення препаратів групи інтерферону, які сприяють активації імунних та неспецифічних механізмів захисту, володіють противірусною, імуномодулюючою, протизапальною активністю: лаферон (інтронА, роферон, реальдерон) 50-70-100 тис. МО/кг на добу, дом'язово протягом 7-10 днів. Циклоферон - з розрахунку 6-10 мг/кг маси на добу доведено або дом'язово. Належна роль відводиться харчуванню та догляду за хворими. Варто пам'ятати, що вигодовувати грудним молоком немовлят, народжених від матерів із активною формою цитомегаловірусної інфекції, забороняється, оскільки ризик зараження при цьому значний.

У зв'язку з труднощами, які з'являються при лікуванні ЦМВ-інфекції, виникає потреба в заходах профілактики. Жінкам з обтяженим акушерським анамнезом та верифікованою ЦМВ-інфекцією призначають специфічне лікування. У випадку народження хворої дитини наступна вагітність рекомендується не раніше ніж через 2 роки після проведеного лікування.

ГЕРПЕТИЧНА ІНФЕКЦІЯ - INFECTIO HERPETICA

Тяжке захворювання з ураженням дітей у перинатальному періоді, яке викликається вірусом простого герпесу, ДНК-вірусом, вірусом герпетичної природи. Розрізняють 2 типи віруса простого герпесу (ВПГ): HSV-1 - оролабіальний, HSV-2 - генітальний. Проте, в даний час дослідженнями доведено, що абсолютного співвідношення між типом віруса і локалізацією інфекції немає. Особливостями цих вірусів є персистенція в ЦНС, підтримування латентної інфекції.

При вродженій герпетичній інфекції спостерігаються висока летальність у новонароджених (до 90 % хворих із генералізованою формою при відсутності адекватної терапії) і тяжкі психоневрологічні наслідки в 50 % дітей, які вижили. Встановлено, що в немовлят, які народилися через інфіковані пологові шляхи, ризик зараження цією недугою складає 40-60 %, а ризик смерті або розвиток серйозних неврологічних наслідків серед інфікованих – 50 %.

Клініка неонатальної герпетичної інфекції у 80-90 % випадків викликається HSV-2. ВПГ - розповсюджені збудники інфекції жіночих статевих органів. Інфікування відбувається 1) контамінаційно - через висхідний шлях (після розриву плодових оболонок - критичний період, який триває 4-6 год), а також при проходженні через пологові шляхи (у 85 % випадків) – інтранатально (інфікована шийка матки); 2) трансплацентарно - при вірусемії в матері. Встановлено, що вірусемія під час вагітності призводить до 30 % спонтанних абортів у ранньому періоді, більше 50 % пізніх викиднів; при зараженні на 20-34-му тижні вагітності в 30 % випадків виникають передчасні пологи. За своєю тератогенністю

вірус простого герпесу поступається лише вірусу краснухи, а також сприяє формуванню звичного невиношування.

Клінічно захворювання проявляється у вигляді генералізованої (летальність без лікування становить 90 %) і локалізованої форм - із переважним ураженням центральної нервової системи (летальність без лікування складає 50 %), шкіри й слизових (летальність без лікування становить 18 %).

Локалізована форма інфекції з переважним ураженням нервової системи у вигляді енцефаліту проявляється на 1-4 тижні життя синдромом пригнічення (летаргія, в'ялість, ступор) до розвитку коматозного стану або гіперзбудливістю (мозковий крик, неспокій, гіперестезія, тремор) до судом, змінами в спинномозковій рідині. При ехоенцефалографії характерними є такі морфологічні зміни: 1) набряк і набухання головного мозку, клітинна інфільтрація; 2) зниження мозкового кровотоку, інфільтрат, некроз ділянок мозку; 3) кісти, кальцифікати в лобній і скроневих долях, вентрикуломегалія; 4) атрофічні, рубцеві зміни, гліоз, поренцефалічні кісти. Тяжкі ураження нервової системи зумовлюють несприятливі наслідки - дефекти в психомоторному розвитку, ДЦП, парези, епілепсію. Часто ураження нервової системи поєднується з ураженням шкіри (типові везикулярні, еритематозно-плямисті висипання), ураженням слизових рота (афтозний стоматит) або очей (кератокон'юнктивіт, хоріоретиніт, катаракта, атрофія зорового нерва).

Генералізована форма проявляється на 1-2 тижні життя картиною септичного процесу з розвитком ДВЗ-синдрому, типовим ураженням нервової системи, шкіри, слизових оболонок (рота, очей), жовтяницею, гепатоспленомегалією, дихальними розладами з розвитком пневмонії, геморагічним синдромом, вираженим інтоксикаційним синдромом.

Додаткові методи дослідження:

1. Вірусологічне дослідження - виділення віруса з елементів висипань, мазків зі слизових, спинномозкової рідини, шийки матки.
2. Метод імуноферментного аналізу (метод ELISA) виявляє специфічні антитіла, які відносяться до класів Ig M, Ig G.
3. Виявлення специфічних антигенів (метод ланцюгової полімеразної реакції, ДНК-гібридизація).
4. Гістологічне дослідження плаценти виявляє великі клітини з гіперхромними ядрами та базофільними включеннями, ділянки фібриноїдного некрозу. Така трансформація спостерігається в хоріальній пластинці, амніоні, екстраплацентарних оболонках. ВПГ 2 типу, як правило, локалізується в амніоні, децидуальній оболонці, що свідчить про висхідний шлях інфікування; ВПГ 1 типу - в базальній пластинці та ворсинчастому хоріоні, що доводить гематогенний шлях розповсюдження інфекції.

У лікуванні уродженої герпетичної інфекції помітного успіху досягнуто за рахунок використання довірених препаратів імуноглобулінів.

Чим раніше розпочато лікування, тим більше шансів на радикальне видужання, хоча все ж залишається великий відсоток ускладнень.

Ацикловір (зовіракс, віралекс, вальтрекс) інгібує реплікацію вірусу, призначається в дозі 30-40 мг/кг на добу в 3 прийоми довенно протягом 2-3 тижнів. Відарабін (цитостатик, пригнічує розмноження вірусу) - 15-30 мг/кг на добу довенно краплинно у 2 прийоми протягом 10-14 днів.

При наявності у вагітної первинної інфекції чи її рецидиву доцільно пологорозрішення здійснювати шляхом кесарського розтину (до розриву плідних оболонок).

КРАСНУХА - RUBEOLA

Вірусна інфекція, здатна викликати хронічну внутрішньоутробну інфекцію, вади розвитку плода. Збудником є РНК-вірус з групи міксовірусів. Варто зазначити, що чим раніше захворіла жінка (в ранні строки вагітності), тим більша ймовірність інфікування і частота вад розвитку плода. Так, інфікування на 1-8 тижні вагітності зумовлює розвиток вад у 85 % випадків, інфікування на 9-12 тижні - формування вад у 34 % випадків, до 24 тижнів - у 20 %, до 28-36 тижнів - у 12 %. Інфікування плода спричиняють самовільні викидні, мертвонародження, множинні уроджені вади розвитку, інфекційні захворювання з ураженням багатьох органів та систем.

Шлях передачі - трансплацентарний.

У 1942 році австралійський офтальмолог Norman Gregg виділив триаду, характерну для вродженої краснухи:

1. Ураження очей - катаракта, мікроофтальмія, глаукома, хоріоретиніт.
2. Ураження серця (вади) - дефект міжшлуночкової перетинки, відкритий артеріальний протік, стеноз аорти, стеноз легеневої артерії.
3. Ураження вуха як органа слуху - глухота.

У клініці вродженої краснухи не спостерігається гарячки, симптомів інтоксикації. Характерними є:

- 1) мала маса при народженні (менше 1200), недоношеність, затримка внутрішньоутробного розвитку;
- 2) ураження шкіри - елементи висипань темно-синюшного кольору, поліморфні, діаметром 1-3 мм, густо локалізуються на обличчі, зберігаються протягом 2-3 місяців. Можуть виникати зміни дерматогліфіки - порушення ліній долоні, відпечатків пальців;
- 3) ураження опорно-рухового апарату - зміна кісток черепа, трубчатих кісток (латеральна ротація стоп, гомілок); рентгенологічно: підвищена прозорість кісткової тканини;
- 4) ураження серця - дефект міжшлуночкової перетинки, відкритий артеріальний протік, стеноз аорти, стеноз легеневої артерії;
- 5) ураження нервової системи - розвиток енцефаліту, що проявляється зміною синдрому пригнічення на збудження, судомами, запрокидуванням голівки назад, опістотонусом, білково-клітинною

дисоціацією в лікворі. Далі розвиваються ДЦП, затримка психомоторного розвитку;

- б) ураження очей - пігментна ретинопатія, у вигляді ділянок чорної пігментації та депігментації, що нагадує "сіль з перцем"; ураження органу слуха - глухота; гепатоспленомегалія; зміни з боку крові - анемія, тромбоцитопенія.

Додаткові методи дослідження включають вірусологічне дослідження - виділення вірусу впродовж перших 3 місяців і до 1,5 року; метод імуноферментного аналізу (метод ELISA), за допомогою якого виявляють специфічні антитіла, які відносяться до класу Ig M, Ig G; виділення специфічних антигенів (метод ланцюгової полімеразної реакції, ДНК-гібридизація).

Лікування спрямоване на підвищення неспецифічних імунологічних факторів захисту. Велике значення має вакцинація дітей, особливо дівчаток. Як наслідок несвоєчасного запровадження в клінічну практику обов'язкової вакцинації, вроджена краснуха спричинила 30 % усіх ВУІ.

ЛІСТЕРІОЗ (гранулематоз новонародженого)

LISTERIOSIS (Granulomatosis neonatorum) - захворювання, збудником якого є *Listeria monocytogenes*. Грампозитивна паличка, яка є частою причиною викиднів, мертвонародження, передчасних пологів.

Джерелом хвороби є мати (хвора, носій). Вагітна заражається при контакті з домашніми тваринами, птахами (корови, кози, вівці, свині, кури, качки, собаки, коти), при догляді за ними, при укусі, при вживанні сирих інфікованих продуктів (яєць, молока). Лістеріоз перебігає у вагітної безсимптомно або у вигляді підвищення температури, ознобу, болю в поперековій ділянці, іноді проносу, явищ пієлонефриту.

Плід інфікується трансплацентарно. Збудник через уражену плаценту потрапляє в пупкову вену, викликає у плода генералізовану форму інфекції, внаслідок чого діти народжуються недоношеними, з малою масою, хворі. Навколоплідні води при цьому брудні, зелені.

Клініка: проявляється у вигляді гранулематозного сепсису, оскільки супроводжується утворенням специфічних гранульом у багатьох органах. На перший план виступають симптоми інтоксикації, розлади дихання й кровообігу. У дитини підвищується температура до 38-39 С, з'являється тахіпное, диспное, напади апное, які важко купуються, ціаноз шкірних покривів; рентгенологічно - множинні, густо розміщені інфільтративні тіні, що нагадують картину міліарного туберкульозу.

На шкірі тулуба, кінцівок спостерігають папульозно-петехіальні висипання, вузликові екзантеми. Шкірні покриви бліді із землистим відтінком, іноді іктеричні. На мигдаликах, задній стінці глотки, кон'юнктиві розвиваються інфекційні гранульоми, дрібні вузлики, діаметром 1-3 мм. До цих змін приєднуються ознаки риніту, кон'юнктивіту.

Ураження нервової системи проявляється у вигляді гнійного менінгіту, менінгоенцефаліту (з підвищенням температури тіла, судомами, опістотонусом). Як правило, спостерігається збільшення печінки, селезінки, блювота, пронос.

Діагностика: в анамнезі - контакт із домашніми тваринами; під час вагітності - підвищення температури тіла, озноб, явища пієлонефриту; самовільні викидні, мертвонародження, недоношені діти; навколоплідні води - брудні; у клініці в дитини - підвищення температури тіла, розлади дихання, судоми, висипання на шкірі, слизових; специфічні методи дослідження: бактеріологічне дослідження навколоплідних вод, плаценти, меконію, слизу з носа, зіву, спинномозкової рідини, крові; гістологічне дослідження плаценти: в термінальних ворсинах спостерігаються набряки і запальні інфільтрати, а також дистрофічні та некробіотичні зміни трофобласту і дрібновогнищеві некрози у внутрішніх органах; серологічне дослідження - метод парних сироваток (діагностичне значення має збільшення титру антитіл в 4 рази і більше).

Лікування лістеріозу проводиться за принципами генералізованої форми інфекції. Найбільш ефективним є комбінація ампіциліну в дозі 200 мг/кг на добу і гентаміцину (5-7 мг/кг/добу) впродовж 10-14 днів. Можна застосовувати макроліди: азитроміцин (сумамед) з розрахунку 10мг/кг маси на добу в 2 прийоми, кларитроміцин (клацид) 15мг/кг маси на добу в 2 прийоми, джозаміцин (вільпрофен) 30-50 мг/кг на добу в 3 прийоми, макропен 30-50мг/кг на добу. Антибіотики цефалоспоринового ряду не ефективні.

УРОДЖЕНИЙ СИФІЛІС – SYPHILIS CONGENITA

Венеричне захворювання, збудником якого є *Treponema pallidum*. Епідемія сифілісу, що триває в Україні, значне збільшення числа випадків латентного сифілісу, зростання наркоманії є передумовою для поширення уродженого сифілісу. Аксіомою є те, що плід заражається тільки від хворої матері. Інфікування відбувається трансплацентарно або під час пологів - при проходженні через інфіковані пологові шляхи.

Можливі наслідки вагітності залежно від строку інфікування матері:

1. Жінка заразилася напередодні вагітності або впродовж перших місяців - часті спонтанні аборти.
2. Зараження відбулося на 4-5 місяці вагітності - передчасні пологи мертвого плода (мацерованого).
3. Інфікування на 6-7 місяці вагітності - народження дитини з активними проявами сифілісу.
4. Зараження в останні місяці вагітності, напередодні пологів - ознак інфікування у дитини може ще не бути, але при проходженні через пологові шляхи - інфікується і розвивається набутий сифіліс.

Клінічні ознаки вродженого сифілісу спостерігаються вже з моменту народження або ж з'являються на першому місяці життя. Клінічна картина характеризується появою:

1. Сифілітичної пухирчатки, яка з'являється в перші дні, тижні життя у вигляді пухирців, діаметром 1-3 мм, заповнених серозним, геморагічним вмістом, на інфільтрованій основі; локалізується на долонях, підошвах, рідко на тулубі, обличчі.
2. Дифузного ущільнення шкіри (інфільтрація Гохзінгера) на долонях, підошвах, обличчі (навколо рота, губи, підборіддя, лоб), сіднищах, статевих органах.
3. Сифілітичного риніту (найбільш рання ознака). Спочатку виникає утруднене носове дихання, далі слизисті, слизисто-гнійні, "сукровичні" виділення. При поширенні процесу на носову перегородку виникає деформація носа (сідловидний ніс), на гортань - афонія, захриплість голосу.
4. Гепатоспленомегалією (патогномонічний синдром) - печіка, селезінка збільшені, щільні.
5. Сифілітичного хоріоретиніту - на очному дні ділянки пігментації, депігментації, "симптом солі і перцю".

Загальними симптомами вродженого сифілісу є мала маса при народженні, блідість шкіри із сіруватим відтінком, зморшкуватість з багатьма складками, старечий вигляд дитини, часто неспокій, судоми, дистрофізація. Можливими є кісткові порушення (сифілітичний остеохондрит, періостит із розвитком спонтанних переломів, псевдопаралічів, остеомієліту), генералізована лімфаденопатія, гематологічні зміни (анемія, тромбоцитопенія, моноцитоз), у 25-30 % хворих розвивається серозний менінгіт.

Типовою тріадою сифілісу є сифілітична пухирчатка з ущільненням тканин, сифілітичний риніт, гепатоспленомегалія.

Додаткові методи дослідження:

- 1) мікроскопія в темному полі зору - виділення збудника з везикул, виділень з носа, ліквору;
- 2) серологічне дослідження дитини, матері (РВ, РІФ, РІТ);
- 3) гістологічне дослідження плаценти: спостерігають порушення форми та величини ворсин (збільшені в розмірах, колбоподібної форми), з явищами фіброзування та облітерації судин, проліферації ендотеліоцитів. Периваскулярно відзначають лімфоцитарні інфільтрати, а також дистрофічні зміни трофобласту з утворенням сифілом;
- 4) рентгенологічне дослідження кісткової системи, дослідження очного дна;
- 5) трепонемні і нетрепонемні (реагінові) тести.

Лікування проводиться пеніциліном у дозі 200 тис. ОД/кг на добу в 6 прийомів протягом 28 днів.

Із метою профілактики уродженого сифілісу запроваджено триразові обов'язкові серологічні дослідження крові вагітним. Останнє дослідження необхідно проводити не пізніше 36 тижнів вагітності.

ТОКСОПЛАЗМОЗ - TOXOPLASMOSIS

Токсоплазмоз - антропозоонозне захворювання, яке в дитячій патології посідає значне місце. Уроджений токсоплазмоз зустрічається в новонароджених з частотою 1:1000 живонароджених. Токсоплазми мають 2 цикли розвитку: статевий, безстатевий. Статевий відбувається в кишечнику тварин родини котячих з виділенням у зовнішнє середовище ооцист. Безстатевий - в організмі різних тварин, птахів, людини з утворенням псевдоцист, справжніх цист, які з часом перетворюються на кальцинати.

Шляхи зараження: аліментарний - через інфіковані продукти (м'ясо, молоко, овочі, фрукти), брудні руки, предмети побуту; контактний - проникнення збудника через пошкоджену шкіру (подряпини кішки, мікротравми).

У вагітних захворювання перебігає безсимптомно або у вигляді неспецифічних ознак: швидка втома, короткочасний субфебрилітет, міалгія, лімфаденопатія. Інфікування плода - гематогенно. Чим раніше відбулося інфікування, тим важчі наслідки (табл. 2). Так, при інфікуванні плода в I триместрі вагітності можливе мертвонародження. При інфікуванні в III триместрі, дитина народжується з ознаками генералізованої форми інфекції - токсоплазмозу.

Таблиця 2.

Особливості інфікування при токсоплазмозі

ПЕРІОД ІНФІКУВАННЯ	НАСЛІДКИ ІНФІКУВАННЯ
Інфікування в перші 8 тижнів вагітності (резидуальна стадія)	Смерть плода з раннім перериванням вагітності або вад розвитку несумісні з життям.
Інфікування в 9-28 тижнів вагітності (хронічна форма токсоплазмозу)	Дитина народжується з залишковими явищами перенесеного внутрішньоутробно менінгоенцефаліту із затримкою формування головного мозку, розвитком гідроцефалії, ураженням очей. Характерна тріада: гідроцефалія, судоми, кальцинати головного мозку, хоріоретиніт. Можлива мікроцефалія з внутрішньою гідроцефалією, спастичні парези, паралічі.
Інфікування в 29 тижнів - до пологів (підгостра форма токсоплазмозу)	Патоморфологічно: в головному мозку є ділянки некрозу різної локалізації та давності процесу, ділянки звапнення та продуктивного запалення, в процес втягуються мозкові оболонки. У дитини картина менінгоенцефаліту: неспокій, збудження, блювота, в'ялість, сонливість; парези, паралічі, судоми, порушення м'язевого тону, наростає

	гідроцефалія. Ураження очей у вигляді хоріоретиніту, атрофії зорового нерва, увеїту, катаракти. При дослідженні спинномозкової рідини - високий білок, цитоз за рахунок лімфоцитів.
Інфікування перед пологами (гостра генералізована форма)	Перебігає у вигляді гострого інфекційного процесу з ураженням всіх органів і систем. Клінічна картина сепсису - ураження печінки, нирок, кишківника, розвиток пневмонії, міокардиту, геморагічного синдрому.

Генералізована форма токсоплазмозу характеризується інтоксикацією з підвищенням температури, гарячкою, блюванням; гепатоспленомегалією з жовтяницею; розвитком пневмонії, міокардиту, нефриту, геморагічним синдромом; висипаннями на шкірі у вигляді розеол, плям, макульозно-папульозних елементів. Зміни в лікворі у вигляді ксантохромної спинномозкової рідини, збільшеної кількості білка, незначного плеоцитозу (білково-клітинна дисоціація). В окремих випадках уроджений токсоплазмоз може виявитися через декілька років після народження олігофренією, епісиндромом, хоріоретинітом.

Додаткові методи дослідження:

- 1) виділення збудника з ліквору, крові, плаценти, тканин мозку;
- 2) метод імуноферментного аналізу (метод ELISA) - виявляють специфічні антитіла;
- 3) реакція з метиленовим синім (Сейбіна-Фельдмана) - виявлення специфічного Ig G;
- 4) шкірна проба з токсоплазміном (якщо діаметр більше 10 мм - реакція "+");
- 5) гістологічне дослідження плаценти: спостерігаються набряк термінальних ворс, вілуїзити. Для останніх характерними є круглоклітинні інфільтрати, які містять плазматичні клітини. Відзначають також дистрофічні зміни трофобласту і виражені судинні розлади. Дещо рідше в плаценті знаходять звапнені цисти або некротичні вогнища з паразитами, які можуть проникати в капіляри термінальних ворс.
- 6) рентгенографія черепа, нейросонографія, консультація окуліста, невролога.

Лікування. Вважають, що лікування матері зменшує тяжкість захворювання плода, знижує ймовірність його інфікування. Етіотропне лікування проводять при гострому та підгострому вродженому токсоплазмозі, а також при хронічному - під час загострення процесу. При носійстві токсоплазм діти до 10 років від народження підлягають диспансерному нагляду, особливо при несприятливій екологічній ситуації. Специфічне лікування полягає в призначенні:

1. Сульфадимезин (сульфадіазин) у дозі 50-100 мг/кг на добу в 2 прийоми + Хлоридин (піриметамін, дараприм, тиндури) з розрахунку 2 мг/кг на добу перші 2 дні, далі 1 мг/кг на добу протягом 6-ти місяців і

впродовж 12-ти місяців 3 рази на тиждень. За іншою схемою - комбінація хлоридин+сульфадимезин у відповідних дозах призначається на 4-6 тижнів, упродовж одного року - 4 рази. В проміжках призначають 1-1,5-місячний курс спіраміцину. Комбінований препарат – фансідар (піриметамін 25мг+сульфадоксим 500мг) з розрахунку 1-1,5мг/кг(за піриметаміном) разова доза 1 раз на тиждень впродовж 6-8 місяців. Поряд з препаратами цієї групи призначають фолієву кислоту по 5мг.

2. Спіраміцин (роваміцин) - антибіотик-макролід - 100 мг/кг на добу в 2 прийоми впродовж 1-1,5 міс. (всього 4 курси на рік).
3. Глюкокортикоїди (преднізолон) - при вираженій запальній реакції з розрахунку 1,5-2 мкг/кг на добу з поступовим зниженням дози при стиханні запального процесу.

Профілактика токсоплазмозу починається з обстеження жінок дитородного віку при плануванні сім'ї або при первинному зверненні вагітних у жіночі консультації. Всім жінкам двічі визначають наявність комплементзв'язуючих антитіл з токсоплазмозним антигеном. При виявленні токсоплазмозної інфекції в першій половині вагітності призначають спіраміцин (2г/добу в 2 прийоми) протягом 1 місяця. Таке лікування знижує перинатальну смертність і частоту ВУІ на 50 %. У другій половині вагітності призначають комплекс хлоридину (25 мг/добу)+сульфадимезину (4г/добу в 2 прийоми) на 3-4 тижні.

ХЛАМІДІЙНА ІНФЕКЦІЯ - CHLAMYDIASIS

Хламідії займають проміжне місце між бактеріями та вірусами, є облигатними внутрішньоклітинними паразитами, тобто розмножуються тільки всередині клітини, а тому їх присутність в клінічних аналізах завжди розцінюється як наявність інфекційного процесу. У новонароджених хламідійна інфекція може проявлятися різними клінічними формами (від стертих, безсимптомних до тяжких, генералізованих, з переважним ураженням органів дихання). Встановлено, що у 35-50% інфікованих розвиваються кон'юнктивіти; у 15% - назофарингіти; у 10 - 40% - бронхіти, пневмонії; у 5% - гастроентерити; у 15 % - вульвіти, уретрити. Описані хламідійні менінгіти, міокардити, реактивні артрити, хронічні фарингіти.

Хламідійна уrogenітальна інфекція, як правило, перебігає безсимптомно. При зараженні під час вагітності можуть з'явитися слизисто-гнійні виділення з каналу шийки матки, ознаки кольпіту, незначні дизуричні явища. Дана симптоматика є завжди підозрілою щодо хламідійної інфекції у випадку приєднання ускладнень вагітності: загрози переривання, пізнього токсикозу, багатоводдя, передчасного відшарування плаценти, передчасних пологів.

Інфікування плода відбувається анте- або інтранатально (при проходженні через пологові шляхи), що залежить від локалізації та вираженості хламідійного процесу. Збудник потрапляє на слизові

оболонки кон'юнктиви, вульви, уретри, а також верхніх дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту при заковтуванні і/або аспірації інфікованих навколоплідних вод.

Гострий перебіг внутрішньоутробної хламідійної інфекції має такі клінічні форми: генералізована інфекція з ураженням легень, серця, шлунково-кишкового тракту, печінки тощо; закінчується, як правило, смертю дитини в перші години, дні життя після народження; менінгоенцефаліт з повторними нападами клоніко-тонічних судом, апное; внутрішньоутробна пневмонія; кон'юнктивіт.

Симптоми ураження ЦНС - ранні ознаки захворювання. Дитина неспокійна, збуджена, спостерігають порушення сну, м'язового тону, пригнічення фізіологічних рефлексів, тремор кінцівок. Тривало зберігається локальний ціаноз, "мармуровість" шкірних покривів. Кінцівки холодні, тепло не утримує. Згодом, не дивлячись на проведене лікування, наростає неврологічна симптоматика, функціональні порушення набувають стійкого характеру.

Ураження серцево-судинної системи свідчить про порушення гемодинаміки в легенях. Симптоми з'являються рано (на 3-4 день життя) у вигляді послаблення серцевих тонів, появи систолічного шуму, ознак перевантаження правих відділів серця на ЕКГ. При рентгенологічному дослідженні органів грудної клітки - посилення судинного малюнка, здуття легень, збільшення розмірів серця за рахунок правих його відділів ("кулеподібне серце").

У більшості інфікованих доношених дітей дихальні порушення протягом першого тижня життя відсутні або виражені незначно (утруднене носове дихання, незначна задишка, послаблення дихальних шумів). Запальна інфільтрація в легенях у 60 % дітей проявляється в кінці першого тижня, у решти - на 2-3-му тижні життя синдромом дихальних розладів: вираженою задишкою, участю в акті дихання допоміжної мускулатури, наявністю в легенях дрібноміхурчастих хрипів. У тяжких випадках при наростанні серцево-легеневої недостатності приєднується геморагічний синдром - мелена, ДВЗ-синдром.

При ураженні хламідіями шлунково-кишкового тракту спостерігається зригування, блювота, здуття живота, рання поява поприлостей при нормальному характері випорожнень. Збільшення розмірів печінки, селезінки виявляється у кожної 3-ї дитини.

Кон'юнктивіт в ранньому неонатальному періоді спостерігається у 60-70% дітей. Захворювання розвивається на 3-15 день життя, спочатку сльозотечею, незначним почервонінням і набряком кон'юнктиви, а згодом появою слизисто-гнійних виділень (бленорея) та вираженою запальною реакцією очей (двобічне ураження). Захворювання характеризується рецидивуючим перебігом, іноді ускладнюється дакриоциститом.

Діагностика хламідійної інфекції ґрунтується на даних анамнезу (наявність у матері хронічних захворювань урогенітального тракту,

вторинного безпліддя, хронічних генітальних захворювань, позаматкової вагітності, запальних ускладнень після попередніх пологів, смерть дітей в ранньому віці від пневмонії, а також ускладнений перебіг даної вагітності), клінічній картині, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження:

- 1) в загальному аналізі крові - помірна анемія, еозинофілія (більше 7%), моноцитоз (більше 10%);
- 2) мікробіологічне обстеження матері (шкребок зі слизової оболонки цервікального каналу) і дитини (виділення з кон'юнктиви, задньої стінки глотки, вульви).
- 3) метод прямої імуофлюоресценції - виявлення хламідій у мазках-відпечатках (скринінговий тест);
- 4) імуоензимний метод (метод ELISA) - виявляють специфічні антихламідійні антитіла, які відносяться до класу Ig M, Ig G (титр 1:64 і його наростання - свідчать про активний інфекційний процес);
- 5) виявлення специфічних антигенів (метод ланцюгової полімеразної реакції, ДНК-гібридизація); культуральний метод – виділення збудника з культури клітин.

Лікування. Етіотропне лікування включає використання антибіотиків-макролідів: еритроміцин - у дозі 40 мг/кг на добу, per os, протягом 21 дня; дає хороший клінічний ефект, проте на першому році життя зберігається персистенція хламідій у 55% доношених і 75% недоношених немовлят. Сумамед (азитроміцин) - препарат нової групи макролідних антибіотиків із широким спектром антимікробної дії; призначається з розрахунку в I-й день - 10 мг/кг, per os, далі впродовж 4-7 днів - по 5 мг/кг на добу; значно швидше нормалізує загальний стан дитини і забезпечує повну елімінацію збудника з організму, без будь-яких побічних дій. Клацид (klarитроміцин) призначається з розрахунку 10 мг/кг/добу, per os, в 2 прийоми, впродовж 14 днів; можна використовувати і для дом'язового, доведеного введення. Для лікування хламідійного кон'юнктивіту - еритроміцинова, тетрациклінова мазі, 0,5 % розчин левоміцетину. Ефективність лікування новонароджених оцінюють за результатами контрольного мікробіологічного дослідження дитини у 6-місячному віці. При виявленні персистенції хламідій є необхідність повторного курсу антибактеріальної терапії.

Прогноз. При ранньому виявленні та адекватному лікуванні ВУІ прогноз для життя, здебільшого, сприятливий; для повного видужання - сумнівний, оскільки після перенесеної вірусної інфекції збудник часто персистує в організмі, спричинюючи різноманітні захворювання.

Таким чином, не дивлячись на різноманітність етіологічної структури, ВУІ мають спільні характерні особливості, зокрема більшість захворювань вагітних, що спричинюють інфікування плода, перебігають у латентній або субклінічній формі; в клініці ВУІ переважають загальні, неспецифічні

симптоми над специфічними. Все це утруднює своєчасну діагностику даної групи захворювань.

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА.

ОЗНАКИ	ЦМВ	Токсоплазмоз	пологова травма	галактоземія	ГХН
Анамнез: конфлікт за системою ABO, Rh ф-ром	-	-	-	-	+
мертвонародженість, викидні в анамнезі;	+	+	-	-	-
контакти з домашніми котями;	-	+	-	-	-
Клініка: жовтяниця	++	+	+	++	+++
- гепатоспленомегалія	+	+	-	+	++
- менінгоенцефаліт	+	+	-	-	-
- метаболічні порушення	-	-	+	+	+
- набряк головного мозку, крововилив	-	-	+	-	-
- гідроцефалія	+	++	-	-	-
- геморагічний синдром	+	+	-	-	-
- катаракта	-	-	-	+	-
- хоріоретиніт	+	+	-	-	-
- с-м плаваючих очних яблук, Грефе	-	-	+	-	-
- періодична ахолічність	+	+	-	-	-
- патологічні випорожнення	+	+	-	+	-
- інтерстиціальна пневмонія	+	+	-	-	-
Гіпербілірубінемія					
- за рахунок непрямой фракції	-	-	+	-	+++
- за рахунок прямої фракції	+	+	-	+	-
- синдром цитолізу	+	+	-	-	-
- анемія	+	+	+	-	++
- ретикулоцитоз	-	-	-	-	+
- внутрішньочерепні кальцинати	+	++	-	-	-

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ВИГОДОВУВАННЯ НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

О.С.Яблонь,

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Організація адекватного харчування є одним з найважливіших невідкладних завдань надання допомоги хворим новонародженим. Внутрішньоутробно плід отримує всі необхідні речовини через плаценту. Протягом третього триместру вагітності спостерігається значне збільшення маси тіла плода та накопичення поживних речовин, необхідних для адаптації дитини до позаутробного життя. Таким чином, чим менший термін гестації, тим менша кількість поживних речовин накопичена плодом. Відразу після народження надходження поживних речовин через плаценту припиняється, але потреба в них залишається високою.

Виходячи з структурної та функціональної незрілості травного тракту, здатність недоношених новонароджених до самостійного харчування обмежена. Разом з тим, основним завданням нутритивної підтримки є забезпечення такого зростання недоношеної дитини, яке буде максимально наближене до темпів розвитку плода відповідного віку.

Потенційними наслідками недостатнього харчування в неонатальному періоді у недоношених дітей є затримка синтезу ендогенного сурфактанту, слабкість дихальної мускулатури, затримка альвеоляризації, пригнічення клітинного та гуморального імунітету. Новонароджені з дихальними розладами, включаючи і тих, хто перебуває на дихальній підтримці, мають вищий ризик виникнення харчового дефіциту. Відомо, що такий дефіцит може негативно впливати на перебіг легеневого захворювання, сприяти виникненню ускладнень, ускладнювати процес відлучення дитини від дихальної підтримки, а також подовжувати загальну тривалість лікування. Саме тому актуальним є забезпечення адекватного харчування дитини, якій надається дихальна підтримка. Дослідження останніх років продемонстрували те, що навіть дотримання рекомендацій щодо забезпечення потреб не дозволяє компенсувати білково-енергетичний дефіцит і, як результат, у 36 тижнів скорегованого віку затримка визначається у 89% пацієнтів.

Потреби в енергії у недоношених новонароджених є більшими, ніж у доношених. Більшими є втрати енергії в охолоджених новонароджених або немовлят, які перебувають у середовищі, яке не є термонеутральним.

Оптимальні потреби в енергії у здорових дітей > 34 тижнів гестації, які знаходяться на ентеральному харчуванні, складають 105-120 ккал/кг/добу, в період зростання вони збільшуються до 110-130 ккал/кг/добу. При проведенні парентерального харчування потреби в енергії на 20% нижчі. Дитині, яка має нормальну температуру тіла та синхронізована з апаратом штучної вентиляції легень, достатнім є

забезпечення 80-100 ккал/кг/добу.

Зростання потреби в енергії на 12% спостерігається при підвищенні температури тіла на кожний 1°C вище 37,8°C; на 30% при важких серцевих та дихальних розладах; при ранньому неонатальному сепсисі у доношених новонароджених потреби в енергії збільшуються на 20% протягом перших 4 діб.

Проведення ШВЛ може як зменшувати, так і збільшувати витрати енергії: точних даних для новонароджених немає. У дітей старшого віку встановлено збільшення енергетичних витрат під час ШВЛ. У новонароджених з важким РДС, яким проводили санацію або призначали м'язові релаксанти, виявлялись менші потреби в енергії, ніж у немовлят, які дихали самостійно і були фізично активними.

Одним з важливих завдань надання медичної допомоги недоношеним новонародженим є якомога скоріший початок ентерального харчування. Останнє розпочинають після стабілізації показників життєвих функцій дитини, з урахуванням її зрілості та віку.

Існують 2 варіанти початкового призначення ентерального харчування: прогресивне харчування і мінімальне (трофічне) харчування. У першому варіанті за умови прийнятної толерантності дитини до ентерального харчування його об'єм щоденно прогресивно збільшують до досягнення кількості, що повністю забезпечує харчові потреби. Мінімальне ентеральне харчування може призначатися днями і тижнями, якщо існує можливість проведення повноцінного парентерального харчування.

Отже, відносно зрілим немовлятам з терміном гестації більше 32 тижнів, як правило, призначають прогресивне харчування відразу після стабілізації їх стану. Однозначних рекомендацій щодо того, коли і як розпочинати ентеральне харчування дітям з терміном гестації менше 32 тижнів, немає. Відсутні і стандартні критерії призначення мінімального ентерального харчування, однак фактично воно не має протипоказань і є прийнятним навіть у 500-грамової дитини, яка перебуває на штучній вентиляції легень.

Водночас, залишаються невідомими оптимальна тривалість періоду мінімального ентерального харчування і безпечна максимальна швидкість збільшення добового об'єму молока (суміші), яка практично визначається за толерантністю до призначеної кількості харчового продукту.

Ознаками зниженої або відсутньої толерантності вважають наявність шлункового залишку або зміна його кольору, здуття живота, блювота, поява домішки крові у випорожненнях, погіршення загального стану дитини (збільшення частоти апное й епізодів брадикардії). Однак, жодна із зазначених ознак не має доведеного вірогідного зв'язку з ризиком виникнення некротизуючого ентероколіту (НЕК). Наприклад, шлунковий залишок часто виявляється у немовлят перших днів життя і в цей момент майже ніколи не пов'язаний з розвитком цього захворювання. НЕК у дітей

з масою понад 1250 г виникає на тлі прогресивного збільшення добового об'єму харчування, а у найменших новонароджених – після перевищення об'єму 80 мл/кг/добу. Натомість, моторика травного каналу у немовлят з дуже малою масою ефективніше нормалізується за умови раннього призначення харчування і його продовження, незважаючи на наявний залишок у шлунку.

Систематичний огляд результатів опублікованих досліджень вказує на те, що раннє призначення ентерального харчування не збільшує ризику виникнення некротизуючого ентероколіту, однак підвищує засвоєння кальцію і фосфору, поліпшує моторну функцію травного каналу, скорочує період досягнення повного об'єму харчування і загальну тривалість госпіталізації. В одному з останніх контрольованих досліджень було також виявлено значне зниження частоти важких інфекцій у випадках, коли харчування розпочинали раніше.

Новонароджених, які перебувають на дихальній підтримці, стандартно годують через постійний зонд, уведений у шлунок через рот. У виключних ситуаціях можуть виникати показання до використання транспілоричного або дуоденального харчування. Такі ситуації пов'язані з різко зниженою толерантністю до ентерального харчування внаслідок сповільненого звільнення шлунка, важкого гастроєзофагального рефлюксу, додаткового ризику аспірації тощо. Водночас, шлунок є важливою ділянкою травлення білків і жирів у новонароджених, а тому цей метод не повинен використовуватись без наявності абсолютних показань. Інші альтернативні методи годування (із чашки або ложечки) з часом використовують лише у старших дітей, які тривало перебувають на СРАР.

Вигодовування груддю недоношених новонароджених починається та збільшується поступово: спочатку грудне вигодовування проводиться кожні 8 годин з оцінкою стану дитини та її реакцією на проведення годування; потім дитина прикладається до грудей кожне третє годування, потім кожне друге годування, після чого можна вже перейти на повне грудне годування.

Склад грудного молока змінюється не лише в залежності від терміну вагітності, а також від терміну після пологів. Це продемонстрували автори дослідження, результати якого показали, що при доношеній вагітності вміст білка в грудному молоці зменшується від 1.9 ± 0.69 г/дл на 3 добу до 1.1 ± 0.48 г/дл на 28 день, при недоношеній вагітності < 33 тиж від 4.1 ± 0.52 г/дл на 3 добу до 1.6 ± 0.538 г/дл на 28 день. Тобто, грудне молоко для вигодовування недоношених дітей має особливий склад впродовж всього першого місяця життя.

Разом з тим, глибоко недоношені немовлята для нормального розвитку потребують додаткового забезпечення білком, вітамінами та мікроелементами. Використання підсилювачів (фортифікаторів) грудного молока рекомендується у новонароджених з масою тіла < 1500 г до досягнення ними маси 2000 г. Така необхідність виникає у дітей, що

нормально толерують 80% ентерального об'єму. При відсутності спеціального підсилювача можна застосовувати суміші для передчасно народжених дітей, які додають до грудного молока.

Існують переконливі наукові докази того, що вигодовування грудним молоком дитини з малою масою будь-якого гестаційного віку зменшує частоту інфекційних захворювань, некротичного ентероколіту і позитивно впливає на її подальший неврологічний розвиток.

Крім того, є підстави вважати, що грудне молоко буде краще толеруватись найбільш незрілими новонародженими. Отже, жіноче молоко є основним, пріоритетним, харчовим продуктом, який використовується для вигодовування недоношених і маловагових дітей. Це твердження є особливо актуальним, коли мова йде про початковий продукт харчування.

За відсутності грудного молока продуктом вибору є спеціальна суміш для передчасно народжених дітей (якщо маса тіла менше 1750 г) або стандартна суміш в іншому випадку. Якщо ж у немовляти на штучному вигодовуванні виявляються ознаки зниженої толерантності до ентерального харчування, доцільно використати суміш, що містить гідролізований білок.

Важливою складовою проведення ентерального харчування є ретельний моніторинг за станом дитини та її реакцією на харчування; спостереження за станом функціонування шлункового зонду; при введенні грудного вигодовування регулярна оцінка його ефективності є запорукою подальшого одужання дитини. Проведення ентерального харчування потребує спостереження за новонародженим навченим персоналом та залученою до догляду та навченою матір'ю. Спостереження за цими ознаками дозволяє медичному персоналу приймати рішення щодо збільшення ентерального харчування та припинення парентерального харчування, а також формуванню індивідуальної схеми вигодовування дитини.

Певна кількість шлункового залишку без патологічних додатків (крові та жовчі) є абсолютно нормальною для дитини і не потребує зменшення об'єму годування за відсутності інших ознак проблем у дитини. Зростання кількості шлункового залишку може свідчити про зростання непереносимості їжі та потребувати перегляду підходів до проведення ентерального харчування (зменшення об'єму, збільшення тривалості одного годування, збільшення частоти годувань).

Причинами блювання можуть бути гастроезофагальний рефлекс, подразнення слизової шлунку від ентеральних медикаментів, відміна деяких медикаментів та підсилена стимуляція та подразнення (оточуюче середовище, велика кількість втручань та обстежень).

Діарея може свідчити про лактазну недостатність, або про високу осмотичність медикаментів, які даються дитині, або бути ознакою інфекційного процесу. В цих випадках необхідно провести бактеріологічне дослідження випорожнень а також переглянути медикаментозну терапію

дитині; у разі підозри на мальабсорбцію необхідно переглянути вид харчування.

Апноє/брадикардія досить часто супроводжують ентеральні годування недоношених новонароджених: збільшення розмірів шлунку, пасаж по зонду, гастроезофагеальний рефлекс призводять до стимуляції вагусного рефлексу, що є причиною виникнення апноє/брадикардії в більшості випадків. Тому для зменшення частоти цих ускладнень необхідно переглянути підходи до вигодовування дитини на користь зменшення об'єму та швидкості введення молока/суміші, змінити позицію дитини під час годування.

У перші дні життя глибоко недоношені діти потребують проведення парентерального харчування. Для більшості випадків можна рекомендувати використовувати периферичний венозний доступ, створений за допомогою катетера. Однак дітям з надзвичайно малою масою тіла для повноцінного і тривалого проведення парентерального харчування необхідна постановка центрального венозного катетеру.

Призначаючи парентеральне харчування, потрібно завжди враховувати ризик можливих ускладнень. Правильність і безпечність проведення парентерального харчування є критичними, а тому вимагають розробки і використання відповідних клінічних протоколів, клінічного і біохімічного моніторингу і постійного навчання персоналу. Це дозволяє забезпечити наступність терапії та раціональне використання препаратів та розчинів, а також звести до мінімуму можливі ускладнення у новонародженої дитини, які пов'язані з різними підходами до дозування, швидкості введення препаратів.

Рекомендоване парентеральне забезпечення харчових потреб недоношених дітей

Показник	Маса тіла (г)			
	< 750	750-1250	1250-1500	> 1500
Енергія (ккал/кг/добу)				
Початкове				
забезпечення	> 30-40	> 40-50	> 40-50	50-60
Бажане забезпечення	80-100	80-100	80-100	90-100
Амінокислоти (г/кг/добу)				
Початкове				
забезпечення	2-3	2-3	2-3	2-3
Збільшення/добу	0,5	0,5	0,5	0,5
Бажане забезпечення	4	4-3,5	3,5-3,2	3,2-3

Глюкоза (мг/кг/хв)				
Початкова швидкість	6	6-8	6-8	6-8
Збільшення/добу	2-3	2-3	2-3	2-3
Бажана швидкість	10-12	10-12	10-12	12
Жирові емульсії (г/кг/добу)				
Початкове забезпечення	0,5	0,5	0,5	0,5
Збільшення/добу	0,5-1,0	0,5-1,0	0,5-1,0	0,5-1,0
Бажане забезпечення	3	3	3	3

Кількість рідини, яку вводять дитині протягом доби, є ключовим клінічним параметром. Цей показник залежить від гестаційної зрілості, віку дитини й умов (вологості) середовища. Відповідна потреба у рідині зростає кожного наступного дня на 10-20 мл/кг до досягнення 150-200 мл/кг/добу. Однак, якщо маса недоношеної дитини, яка перебуває на дихальній підтримці внаслідок захворювання легень, в перші 3 дні життя зростає, збільшувати добовий об'єм рідини наступного дня не рекомендується.

В якості стартового розчину всім немовлятам, незалежно від ступеня зрілості і маси тіла, рекомендується 10% розчин глюкози.

Кількість рідини цілком залежить від фізіологічних змін і потреб, балансу електролітів, динаміки маси тіла, терапії, що проводиться, призначених медикаментів, виду вигодовування, гестаційного віку дитини. Призначаючи рідину, слід враховувати вологість середовища, динаміку маси тіла, всі додаткові фактори.

Менші новонароджені (< 750,0) потребують більшу кількість рідини за рахунок більших втрат через незрілу шкіру. Але кількість рідини повинна перераховуватись щоденно.

Важливим при проведенні парентерального харчування є необхідність забезпечення електролітами у розмірі добової потреби, а у разі відхилень при лабораторному визначенні - скореговану кількість.

Для корекції кальцію використовують 10% розчин Са глюконату (вміст елементарного Са 9,0 мг/мл), 1мл містить 100 мг або 0,2 ммоль, або 0,46 мекв Са. Са глюконат потрібно вводити через периферичну венозну лінію, але не одночасно з бікарбонатом натрію, дигоксином або антибіотиками.

Потреба в натрії складає 2-3 ммоль/кг/д для новонароджених > 30 тиж гестації та 4-6 ммоль/кг/д для новонароджених < 30 тиж гестації. Приблизно 80% натрію в організмі є метаболічно доступними. У недоношених дітей внаслідок незрілості каналцевої системи можуть спостерігатися значні втрати натрію. Ці втрати потребують компенсації, навіть до 7-8 ммоль/кг/добу: потреба в натрії збільшується обернено

пропорційно до гестаційного віку. Слід також пам'ятати, що грудне молоко, стандартні суміші та розведені суміші для недоношених немовлят містять низькі концентрації натрію. Норма Na^+ становить 135-145 мекв/л. Для корекції рівня натрію використовують концентровані розчини, вміст натрію в яких дорівнює: $1 \text{ ммоль/л } \text{Na}^+ = 1 \text{ мекв/л } \text{Na}^+$; $1 \text{ ммоль } \text{Na}^+$ міститься в 6,5 мл ізотонічного NaCl (0,9%).

Для розрахунку кількості натрію виходячи з його дефіциту використовують формулу:

Кількість Na^+ (мекв) = [Бажаний рівень сироваткового Na (130 мекв/л) - рівень визначеного Na] \times 0,6 \times масу тіла (кг)

Норма K^+ в плазмі - 3,6-6,5 ммоль/л. Калій призначається у добовій потребі новонародженим після 72 год життя за умови встановленого діурезу. Розрахована кількість додається до основного розчину парентерального харчування. 1 ммоль калію міститься в 1 мл 7,5% розчину калію хлориду

Для розрахунку кількості калію, виходячі з його дефіциту, використовують формулу

Кількість K^+ (ммоль/л) = [Бажаний рівень сироваткового K^+ (4,5 ммоль/л) - рівень визначеного K^+] \times 0,35 \times масу тіла (кг)

Норма магнію в крові становить 1,5-2,8 мекв/л (0,75-1,25 ммоль/л), добова потреба 0,5 мекв/кг/добу (0,25 ммоль/кг/добу) або 200-400 мг на добу. 1 мл 25% розчину містить 250 мг або 1 ммоль або 2 мекв магнію.

Впродовж всього періоду гестації плід отримує глюкозу від матері через плаценту. Рівень цукру в крові плода складає приблизно 70% від рівня цукру крові матері. В умовах нормоглікемії матері плід практично не синтезує глюкозу сам, не дивлячись на те, що ферменти глюконеогенезу визначаються вже з 3-го місяця гестації.

Гліколіз та глікогеноліз зі зниженням рівня глюкози в крові та підвищенням вмісту кетонів та неестерифікованих ліпідів типові для всіх новонароджених дітей. Рівень глюкози при народженні в крові здорової доношеної новонародженої дитини нижче, ніж в крові у матері (становить близько 80% від рівня материнської глюкози). Після народження рівень глюкози зменшується протягом 30-90 хвилин, але у здорових новонароджених рівень глюкози самостійно (без додаткових втручань і навіть на тлі голодування) підвищується до 4-5 години життя. Зниження рівня глюкози зумовлене особливостями ендокринного стану дитини при народженні та голодуванням: протягом перших 3 діб вміст калорій у висмоктаному молоці (нормальна кількість) не компенсує навіть потреби основного обміну (50 ккал/кг/добу); катаболічному напрямку обміну в цей період також сприяє надлишок глюкокортикоїдів (фізіологічний компенсаторний стан).

Глюкозу призначають новонародженій дитині залежно від швидкості її утилізації. У недоношеної дитини швидкість утилізації становить 6-10 мг/кг/хв, а у доношеної – 4-6 мг/кг/хв. Дозу глюкози поступово

збільшують залежно від її рівня у крові (≥ 3 ммоль/л, але $\leq 8-9$ ммоль/л) на 0,5-1 мг/кг/хв кожний день до максимальної дози 10-12 мг/кг/хв. Перевищення цієї дози може порушити нормальну утилізацію жирів і приводити до жирової дистрофії печінки.

Особливістю розчинів амінокислот для парентерального харчування новонароджених дітей є зміна співвідношення незамінних/замінних амінокислот на користь перших, а також підвищення концентрації амінокислот, які є найбільш важливими для недоношених новонароджених (таурин, тирозин, цистеїн). Раннє призначення амінокислот хворим новонародженим запобігає розвитку «голодування», забезпечує позитивний азотний баланс, поліпшує толерантність глюкози.

Дотацію білка слід розпочинати з першої доби життя відразу після стабілізації стану дитини для компенсації дефіциту білка, який спостерігається в усіх недоношених новонароджених дітей. Для забезпечення анаболізму при призначенні білку достатньо мінімум 30 ккал/кг/добу

Жири призначаються у випадках, коли дитина прогностично не буде засвоювати 70-80 ккал/кг ентерально. Стартова доза 0,5 г/кг/добу. Розраховують дозу жирової емульсії в мл за наступною формулою:

$V \text{ мл} = \text{маса тіла (кг)} \times \text{доза жирів (г/кг)} \times 100 / \% \text{ жирової емульсії.}$

Жирові емульсії доступні в концентрації 10% та 20%. Особливістю 20% розчинів є зменшений вміст фосфоліпідів на грам тригліцеридів, що поліпшує засвоюваність жирів; також 20% емульсія дозволяє використовувати менші об'єми для забезпечення потреб (запобігає перевантаженню рідиною). 10% емульсію можливо використовувати у разі невеликих потреб в жирах (<1 г/кг/добу). Також 10% розчин глюкози містить в собі більше довголанцюгових поліненасичених жирних кислот.

Розчини жирових емульсій слід захищати від світла, тому що під дією світла відбувається накопичення вільних радикалів (малондіальдегід), що може спричинити ряд ускладнень у новонароджених дітей.

Розчин для парентерального харчування необхідно готувати в лікарняній аптеці в стерильних умовах (контроль обладнання, персоналу, навколишнього середовища постійний). Найбільш оптимальним та безпечним є приготування розчину на 1 день парентерального харчування, зберігання розчинів підвищує ризик бактеріальної контамінації.

Ємність з розчином повинна змінюватись кожні 24 години, рекомендовано змінювати лінію для проведення парентерального харчування кожні 72 години; ємність та лінію для введення жирів рекомендується змінювати кожні 24 години. Рекомендовано вводити жири через окремий Y-подібний перехідник.

Моніторинг при проведенні парентерального харчування проводиться в декількох напрямках: спостереження за станом дитини та її реакцією на компоненти парентерального харчування, спостереження за процесом проведення парентерального харчування, за функціонуванням

внутрішньовенних катетерів та ліній. Медичний персонал повинний бути навченим проводити такий моніторинг згідно розробленого протоколу.

Важливою частиною моніторингу є лабораторний моніторинг, частота проведення якого залежить від періоду проведення парентерального харчування. Додаткове обстеження відіграє допоміжну роль в оцінці адекватності харчування глибоко недоношеної дитини. Слід враховувати, що біохімічні показники, які стандартно визначаються, можуть залежати від станів, не пов'язаних з харчуванням.

У перші дні життя дитини з дуже малою масою стандартно контролюють об'єм призначеної (введеної) рідини, діурез, масу тіла, рівень глюкози, електролітів, сечовини і креатиніну в крові. Під час проведення парентерального харчування 1 раз на 1-2 тижні треба перевіряти вміст прямого білірубіну, активність аланінамінотрансферази і лужної фосфатази в сироватці крові, щоб виявити холестаз.

Якщо використовуються жирові емульсії, потрібний додатковий моніторинг вмісту тригліцеридів у крові. Щоб діагностувати наявність остеопенії, доцільно провести рентгенографію трубчастих кісток або ребер, а також визначати вміст у крові кальцію, фосфору й активність лужної фосфатази.

Дослідження вмісту загального білка і фракцій у сироватці крові не має особливого практичного значення в оцінці рівня споживання білків. З цією метою краще використати рівень сечовини у крові. Прийнятним вважається рівень сечовини 3,2-5,0 ммоль/л. Показники гематокриту, гемоглобіну і кількості ретикулоцитів можна оцінювати 1 раз на тиждень, враховуючи, що рання анемія, як правило, не має харчового походження.

Проблема раціонального підходу до призначення ентерального та парентерального харчування недоношених новонароджених є однією з найважливіших у сучасній неонатології. Незважаючи на значну кількість наукових досліджень, багато питань ще потребують свого вирішення. Разом з тим, запровадження сучасних технологій дозволяє покращити стан здоров'я передчасно народжених дітей, забезпечити оптимальний постнатальний розвиток.

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ. НЕОНАТАЛЬНЫЙ И ПОСТНЕОНАТАЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ

А.С.Сенаторова, О.Л.Логвинова
Харьковский национальный медицинский университет

Расширение знаний о причинах расстройств адаптации, улучшение неонатальной реанимации значительно снизило смертность новорожденных. Наряду с этим педиатрам приходится констатировать факт роста числа хронических заболеваний, связанных с «катастрофами» неонатального периода. Одним из них является бронхолегочная дисплазия.

На современном этапе бронхолегочная дисплазия (БЛД) рассматривается, как полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом недоношенных, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и /или пневмонии.

За последние 30 лет возросла доля стран (на 20%), где рождаются дети с низкой и очень низкой массой тела. В Украине удельный вес преждевременных родов составляет 5%, в Европе - 5-9%, а в США он достигает 12-13% . 10-12% новорожденных Украины имеют массу тела менее 2500 грамм, что приближается к верхней границе всемирного показателя. По данным мировой статистики раньше 28 недели гестации рождается 5% детей, 15% - на 28-31 неделе беременности, а 20% - в 32-33 постконцептуального периода. Из них БЛД формируется у 62% детей с весом до 1000 грамм, у 39% новорожденных с массой тела от 1000 до 1500 грамм и в 10% младенцев с массой при рождении более 1500грам.

В 2006 году Украина сделала значительный шаг к уменьшению неонатальной смертности. Благодаря средствам респираторной терапии, тепловой и метаболической поддержки улучшен уровень неонатальной помощи. Вместе с тем неуклонно возрастает число недоношенных детей, переживших респираторный дистресс-синдром и сформировавших бронхолегочную дисплазию. В этом аспекте внимание ученых и врачей сосредоточено на обеспечении качества жизни такого ребенка. В 2007 исследователи Института медицины США определили ежегодные расходы на лечение и профилактические мероприятия недоношенных новорожденных больных БЛД. Так, на медицинское обслуживание 550000 недоношенный с БЛД потрачено около 26 миллиардов долларов, что составляет 47 000 долларов на одного пациента, в то время как на доношенного новорожденного учреждениями здравоохранения ежегодно тратится не более 1000 долларов США. Учеными департамента педиатрии Case Western Reserve University, США в результате многомерного анализа доказано снижение показателей роста, массы и индекса массы тела у детей с БЛД при достижении 8-ми летнего возраста. У таких пациентов

достоверно чаще регистрируется респираторная патология с обструкцией дыхательных путей, в 2,6 раз выше риск дыхательной недостаточности, которая требует искусственной вентиляции легких. Дети с бронхолегочной дисплазией имеют дефицит экспрессивной и рецептивной слуховой и зрительной функций у детей с БЛД. Показана более низкая оценка IQ у пациентов с БЛД. Таким образом, дети с бронхолегочной дисплазией требуют особого систематизированного подхода к мониторингу их развития, для воспитания полноценного члена общества.

ЭТИОЛОГИЯ. В историческом плане главную роль в развитии БЛД отводили *высокому проценту кислорода* при проведении искусственной вентиляции легких. В дальнейшем обратили внимание на более частое развитие БЛД при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с *высоким «пиковым давлением»*. На сегодняшний день многие клиницисты склонны считать, что основным индуктором повреждения легочного интерстиция является преимущественно *волюмотравма*.

Дополнительными, но не менее важными *факторами риска* развития БЛД считаются:

1. Факторы, приводящие к задержке формирования легких: олигоамнион; хроническая гипоксия плода; внутриутробная инфекция; аномалии развития плода; метаболические сдвиги.
2. Факторы, способствующие преждевременному рождению ребенка: склонность к невынашиванию у матери; прерывание беременности.
3. Состояние новорожденного, требующее респираторной поддержки: недоношенность, дефицит сурфактанта; респираторный дистресс-синдром; асфиксия; шоковые состояния; синдром меконияльной аспирации, с многократным лава жеванием трахеобронхиального дерева во время терапии; недостаточная активность антипротеаз; внутриутробная и неонатальная пневмония; персистирующий фетальный кровоток с лево правым шунтом и легочной гипертензией.

Факторы, приводящие к задержке формирования легких

Олигоамнион. Важным условием для предотвращения развития бронхолегочной дисплазии является адекватный объем и давление амниотической жидкости. Около 8% беременных имеет малый объем околоплодных вод, а у четырех процентов диагностировано маловодие. Наиболее часто маловодие развивается при нарушении плацентарного кровообращения, подтекании амниотической жидкости, почечной недостаточности плода. Неоднократными исследованиями доказано влияние количества амниотической жидкости на рост легочного интерстиция. Амниотическая полость начинает заполняться жидкостью после 2 недель гестации. По своему составу похожа на плазму: имеет соответствующее количество белков липидов, углеводов, фосфолипидов, мочевины и электролитов, которые способствуют развитию плода. С 8-11

недели в околоплодных водах начинает преобладать моча, которую заглатывает плод на поздних сроках беременности, с мочой к нему поступает доля жидкости и необходимые вещества для дальнейшего органогенеза. Важная роль мочи, как источника пролина - гетероциклической аминокислоты, которой значительно наделен основной белок соединительной ткани - коллаген. Основной функцией коллагена считается поддержка нормальной архитектуры легких и межклеточного матрикса. Он широко распространен в мезенхиме бронхиального дерева, междольковых перегородок и альвеолярного интерстиция. При этом уменьшение критического объема, а соответственно и давления амниотической жидкости сопровождается обворовыванием трахеи и легких, уменьшением внутренне альвеолярного секрета, повышает сопротивление интерстиция при растяжении. Снижение растяжения легочной ткани подавляет альвеоляризацию легочной ткани, замедляет истончение интерстиция и синтез сурфактанта, что является основой респираторных расстройств при рождении.

Гипоксия. Для плода является физиологичной более низкая концентрация кислорода, что является стимулятором правильного онтогенеза. Наравне с тем, при снижении pO_2 ниже предельных показателей, что наблюдается при хронической гипоксии плода возникают диаметрально противоположные сдвиги баланса цитокинов, гипоксиеиндуцированного фактора-1 (HIF-1) и ростовых факторов (VEFR, GFR и TGF- β 1), что приводит к замедлению альвеоляризации и синтеза сурфактанта

Алкоголь. Доказано, что дети от матерей употребляющих алкоголь чаще развивают респираторные расстройства с формированием БЛД, как за счет слабости центральной регуляции дыхания, мышц диафрагмы, так и дискоординации формирования легочной ткани.

Метаболические нарушения. На сегодняшний день вероятно, однако не до конца изучена роль метаболических нарушений в формировании бронхолегочной дисплазии. В Областном центре диагностики и лечения бронхолегочной дисплазии г.Харькова наблюдается около 80 детей. Из них наследственной болезни обмена обнаружены у 40% пациентов. Такие результаты наводят на мысль о необходимости клинико-морфологического и специального биохимического исследования каждого больного с бронхолегочной дисплазией, с целью выявления метаболических нарушений их диетической и медикаментозной коррекции.

Аномалии развития плода. Вопрос нарушения центральной регуляции дыхания обусловлены частым сочетанием их с бронхолегочной дисплазией у пациентов, находящихся под наблюдением в центрах перинатальной

патологии. Дети с поражением ЦНС имеют рецидивирующие респираторные проблемы. Эксперименты новозеландских ученых в 2007 году доказали, что повреждение проводящих путей на уровне шейного отдела спинного мозга в третьем триместре беременности ведет к снижению массы легких при рождении и уменьшения суммарной дезоксирибонуклеиновой кислоты в дистальном отделе респираторного тракта. Они пришли к выводу, что патогенетические основы дисплазии легких у таких детей лежат в недостаточном нейрореспираторном драйве и отсутствии адекватной тяги, которая в свою очередь, индуцирует правильную альвеоляризацию респираторного тракта. Дальнейшие исследования доказали генетические основы нарушения экспрессии гена VEGF на эндотелии легочных сосудов и сосудов центральной нервной системы у плода человека, который может объединять в единые патологические механизмы респираторную и нервную систему. Наглядным примером является brain-lung-thyroid syndrome, обусловлен мутацией гена Nkx2.1 и тиреоидного трансформирующего фактора (TTF-1) с клиническими проявлениями гипотиреоза, респираторного дистресс-синдрома и хореи. Таким образом, центральная нервная система играет важную роль в онтогенезе и дифференциации легких за счет поддержания дыхательных движений у плода и индукции транскрипционных факторов направленных на формирование легких стимуляцией тяги легких.

Нарушение механики дыхания. Внутриутробные дыхательные движения имеют чрезвычайное физиологическое значение, они способствуют притоку крови к сердцу плода, стимуляции альвеоляризации легочной ткани и роста сосудов. Деформация каркаса грудной клетки ограничивает внутриутробные дыхательные движения и рост легких, что наблюдается у детей с тяжелой патологией ЦНС.

Внутриутробная инфекция. Контаминация дыхательных путей уреоплазмой, хламидией, микоплазмой, цитомегаловирусом наиболее часто ассоциируется с развитием воспаления, цепплет амнионе и амниотическую жидкость. Указанные возбудители могут вызывать хориоамнионит и инфекционное воспаление дыхательных путей. Патогенез персистирующей инфекции реализуется через индукцию синтеза $TNF\alpha$, IL-1, IL-6 ИЛ-8 ИЛ-11 с запуском воспалительной реакции. Вместе с тем активация провоспалительных цитокинов дискоординирует физиологическую последовательность факторов пульмонального роста и дифференцировки, нарушает альвеоляризацию и васкуляризацию, а репарация происходит через пролиферацию фибробластов. Австралийские ученые в 2010 году доказали достоверно более частое повреждение легких

при проведении ИВЛ у ягнят инфицированных уреоплазмой в сравнении со здоровыми недоношенными овцами. Ученые США в 2010 году пришли к выводу, что воспаление кроме угнетения альвеоляризации может приводить к образованию aberrantных альвеолярных капилляров в легких пациентов с БЛД.

Внутриутробная инфекция и преждевременные роды. Пятьдесят процентов преждевременных родов обусловлено инфицированием. Патоген проникает в матку в силу несостоятельности защитных механизмов, запускает синтезом провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь индуцируют простогландины E₂, вызывая сокращение мускулатуры матки и преждевременные роды.

Склонность к невынашиванию. Известно, что не менее чем у половины женщин преждевременные роды возникают без видимых факторов. Очевидно, что преждевременные роды связаны с генетическими факторами, среди которых имеет значение и функциональный полиморфизм генов провоспалительных цитокинов, обуславливая индивидуальные колебания уровней синтеза и секреции. Доказана связь полиморфизма генов TNF (-308), IL-1 β (3953) и IL-6 (-174). А также гена TLR-4 с преждевременными родами. Наследственная или приобретенная нехватка продукции IL-10 может быть фактором раннего начала родов за счет отсутствия надлежащего контроля за продукцией провоспалительных цитокинов. В возникновении преждевременных родов имеет значение не только локальное увеличение синтеза цитокинов в плаценте, а также их уровень в плазме крови матери, что важно для понимания патогенеза преждевременных родов на фоне стрессовых факторов. Возможно будущее в пролонгировании беременности по ингибированию провоспалительных цитокинов, для предотвращения каскада процессов, приводящих к преждевременным родам.

Недоношенность и незрелость. В настоящее время незрелость считается главным способствующим фактором развития бронхолегочной дисплазии. При этом чем выше степень недоношенности тем более значительные и необратимые патологические изменения. Становления дыхательной системы у недоношенных младенцев является самым слабым звеном в системе общей адаптации к вне утробного жизни: только в конце 22 недели беременности создаются условия для осуществления удовлетворительного газообмена. У недоношенного несовершенными являются механизмы кондиционирования вдыхаемого воздушной смеси, закрытие верхних дыхательных путей во время глотания, недостаточная координация вдоха и глотания, особенно у детей до 32 недель

беременности. Чем меньше срок гестации тем больше расстояние между клетками капилляров и альвеол, следовательно меньшие возможности драйва кислорода в кровеносное русло. Неэффективными являются мышечные сокращения, слюноотделение и альвеолярно-бронхиальный поток воздуха, отсутствует адекватный кашлевой дренаж, что затрудняет эвакуацию секрета трахеобронхиального дерева. Все новорожденные с IV степенью недоношенности (рожденные до 29 недели беременности) в первую очередь страдают от замедленного альвеол-капиллярного драйва, обусловленного утолщенным интрестицием. Все это обуславливает аспирационно-обструктивные нарушения дыхания, возникновение ателектаза в легких, формирование участков нарушением микроциркуляции, воспаление с развитием фиброза легочной ткани. Следует акцентировать внимание, что факт преждевременных родов не всегда является обязательным для диагноза БЛД. Доношенные дети с задержкой внутриутробного развития за счет инфекционного фактора, пневмонии, метаболических нарушений на фоне генетических заболеваний, врожденными пороками развития центральной нервной системы, а также с вынужденной длительной экспозицией кислорода во время реанимации тоже развивают бронхолегочная дисплазию.

Дефицит сурфактанта. Одной из ведущих причин развития респираторных расстройств и запуска воспалительного процесса является недостаточность синтеза сурфатканта. Сурфактантная система ребенка рожденного преждевременно неспособна к поддержанию нормальной проницаемости аерогематического барьера, обмена воды и микроциркуляции. За счет небольшого количества сурфактанта и его нестабильности у недоношенного ребенка альвеолы невозможны уменьшить поверхностное натяжение и благоприятные к разрушению.

Персистирующие фетальные коммуникации с лево-правым шунтом на неразвитых подлежащих неблагоприятном ятрогенного влияния легких ухудшают легочную микроциркуляцию, замыкая порочный круг патогенеза бронхолегочной дисплазии. По наблюдениям перинатальных центров около 30% детей больных БЛД имеют сохраненные фетальные коммуникации. Открытый артериальный проток диагностируется у 57детей из 100000 доношенных, в то время как каждый третий недоношенный с массой тела от 501 до 1500 грамм и 55% новорожденных, чья масса <1000 грамм имеет ОАП. В условиях развития пневмонии, респираторного дистресс-синдрома, меконияльной аспирации или проведены искусственной вентиляции легких сохраняется шунтирование крови слева направо, увеличивается легочный кровоток. При условии

физиологических для недоношенного уменьшенного онкотического давления и повышенной проницаемости капилляров открытого артериального протока увеличивает вероятность интерстициального и альвеолярного отека, и повышения резистентности легких. Последнее обуславливает необходимость вентиляции с повышенными объемами, давлением и концентрацией кислорода, формируя бронхолегочную дисплазию. Открытое овальное окно в обычных условиях не способствует гемодинамической нагрузке малого круга кровообращения. Наравне с тем доказано, что при присоединении пневмонии или бронхита у детей с БЛД легочная гемодинамика значительно ухудшается. Таким образом, механизмы закрытия ОАП зависят от гестационного возраста и кислорода, а также готовности ферментных систем ребенка. Интегративная роль медиаторов при закрытии ОАП их связь с патологическими состояниями как в неонатальный период и в раннем возрасте следует изучить в дальнейших экспериментах и перспективных клинических исследованиях.

ПАТОГЕНЕЗ. Бронхолегочная дисплазия представляет собой полиэтиологическое заболевание главные элементы патогенеза которого, имеют запрограммированный ход: влияние триггеры (-ов) - некроз / апоптоз клеток эпителия - отек - воспаление - фиброз / нарушение альвеоляризации и ангиогенеза (рис.1).

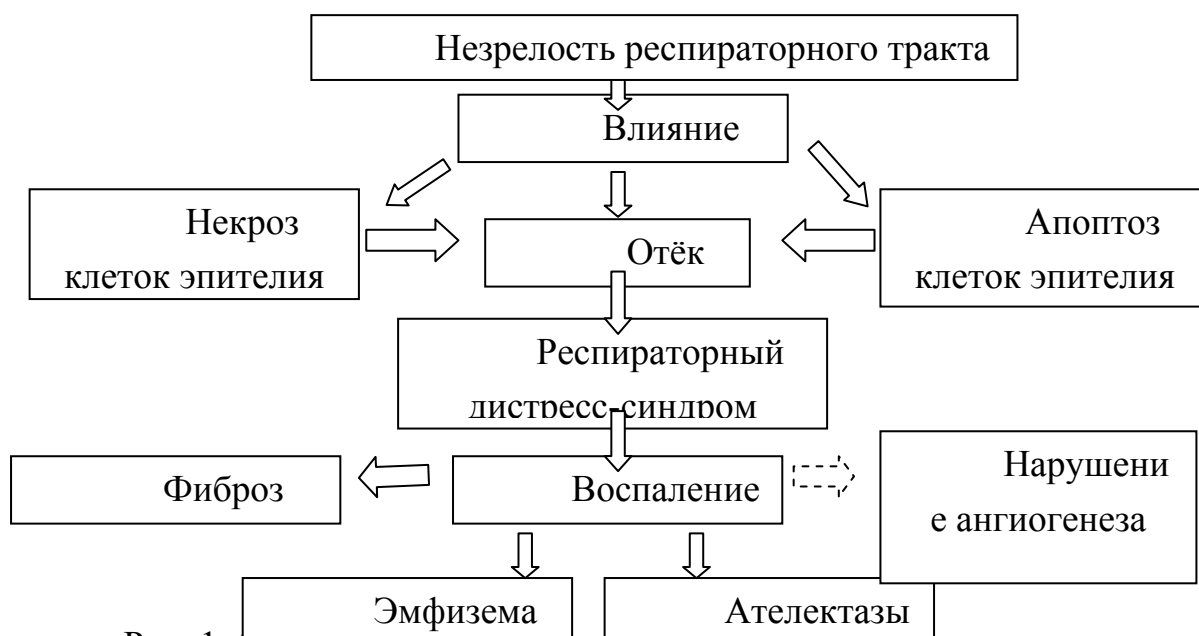


Рис. 1. Схема патогенеза бронхолегочной дисплазии.

Хронологически развитие бронхолегочной дисплазии начинается с типичного респираторного дистресс-синдрома, обусловленного сверхпороговым влиянием триггеров (I стадия). В легких новорожденного на протяжении первой недели жизни возникает интерстициальный отек, с накоплением воды и белков из-за образовавшихся в альвеолокапиллярной

мембране брешей в результате некроза (реже апоптоза) клеток альвеолярного эпителия и эндотелия капилляров (II стадия). Некроз распространяется очень быстро и в течение первой недели затрагивает большинство бронхиол. Не выдерживают массивного удара биологически активных веществ и компоненты альвеоло-капиллярной мембраны: эпителий, интерстиций и эндотелий. Количество эластина резко сокращается, а гладкая мускулатура альвеол и бронхов гипертрофируется. При благоприятном исходе респираторного дистресс-синдрома процесс переходит в III стадию: на второй-третьей недели жизни отмечается приток макрофагов, плазмочитов и фибробластов. С четвертой недели развивается интерстициальный и перибронхиальный фиброз в сочетании с очагами эмфиземы, появляются зоны ателектаза (IV стадия). В стенках альвеол увеличивается число ретикулярных коллагеновых, эластических волокон с нарушенной структурой, что позволяет окончательно судить о развитии бронхолегочной дисплазии у новорожденного.

Триггеры формирования бронхолегочной дисплазии:

- Химические, механические раздражители (баро-, волюмотравма, низкая температура вдыхаемой смеси, синдром меконияльной аспирации)
- Гипероксия (ингаляции высокими дозами кислорода)
- Гипоксия (асфиксия, шок)

Волюмотравма / реже баротравма обусловлена перерастяжением легочной ткани, разрывом альвеол и разрушением эластина, что запускает каскад воспалительной реакции с притоком лейкоцитов и высвобождением активных форм кислорода и развитием интерстициального отека с накоплением воды и белков. Искусственная вентиляция легких, изменяет нормальное соотношение воздуха в легких. Согласно математической модели Шика-Сидоренко при спокойном вдохе конвекционное движение воздуха по дыхательным путям замедляется по мере разветвления бронхиального дерева и на уровне кондуктивной зоны прекращается. В бронхиолах и альвеолах перемешивание воздуха по дыхательным путям замедляется только за счет диффузии газов – броуновского движения молекул. В связи с большей скоростью газового потока при ИВЛ происходит смещение зоны конвекционного движения в сторону альвеол и уменьшение зоны диффузионного газообмена. Кроме того, при самостоятельном дыхании в большей степени вентилируются периферические участки легких, которые прилегают к движущейся диафрагме и грудной стенке. При ИВЛ, наоборот, наибольшая вентиляция

происходит в перибронхиальных и медиастинальных участках, где в первую очередь создается положительное давление во время искусственного вдоха. Наравне с тем бронхолегочная дисплазия имеет гетерогенную константу времени в разных областях легких, а аэродинамическое сопротивление может значимо возрастать и периодически переходить в бронхоспазм. Неравномерная вентиляция способствует перерастяжению и ателектазам отдельных участков легких. Учеными американского торакального общества приведены данные о влиянии продолжительности вентиляции с умеренным давлением кислорода на морфологию и функцию легких детей у рожденных в 23-29 недель, которые были на искусственной вентиляции легких в 36-39 недель постменструального периода. При патологоанатомическом исследовании у них обнаружено двукратное увеличение объема воздуха в паренхиме и шестидесяти процентное расширение микроциркуляторного русла, что объясняется увеличением пролиферации клеток эндотелия. Анатомическая структура легких была сохранена. Прекращение микрососудистого роста у недоношенных младенцев выявлено не было. Приведенные данные показывают необходимость выбора «щадящей» ИВЛ с относительно низкими дыхательными объемами (не более 4-6мл/кг) средними или высокими показателями ПДКВ (4-8ммвод.ст) и продленным временем вдоха и выдоха.

Гипероксия. Антиоксидантная защита развивается во время внутриутробной жизни сравнительно поздно, и даже кратковременная гипероксия вызывает длительный и потенциально опасный оксидативный стресс. Вдыхание воздушной смеси с высокими концентрациями кислорода обуславливает образование его активных форм из-за способности последнего принимать электрон на внешнюю орбиталь в результате чего синтезируется супероксид и перекись водорода, а также гидроксил - мощный истребитель даже ДНК ядра. Активные формы кислорода (АФК) физиологичны и жизненно необходимы человеку, так как выполняют бактерицидную функцию и являются одним из ведущих механизмов введения в апоптоз поврежденной или чужеродной клетки. Однако, при их высоких концентрациях в респираторном тракте незрелого ребенка происходят необратимые повреждения клеток не только эпителия, а и всех слоев альвеоло-капиллярной мембраны и бронхов. При контакте с эпителием легких и эндотелием сосудов активные формы кислорода разрушают фосфолипидный слой мембраны, блокируют АТФ-азу

кальциевой помпы и кальцийаккумулирующую функцию митохондрий. Приток кальция активирует эндонуклеазы которые расщепляют ДНК, фосфолипазы отвечающие за разрушение мембран и протеазы способствующие деструкции и перевариванию цитоскелета. Наравне с активацией «ферментов-разрушителей» резко падает уровень окислительно-восстановительных ферментов (например – сукцинатдегидрогеназы). Так запускается необратимый процесс клеточной генетически неконтролируемой гибели – некроз (рис.2.). Хроматин ядра конденсируется в большие грудки, ядро становится уменьшенным, сморщенным, плотным. Пикнотическое ядро разрываться или лизируется. Примерно через 6 часов после того, как клетка подверглась повреждению активными формами кислорода, цитоплазма ее становится гомогенной. Разрушаются цитоплазматические белки и рибосомы.

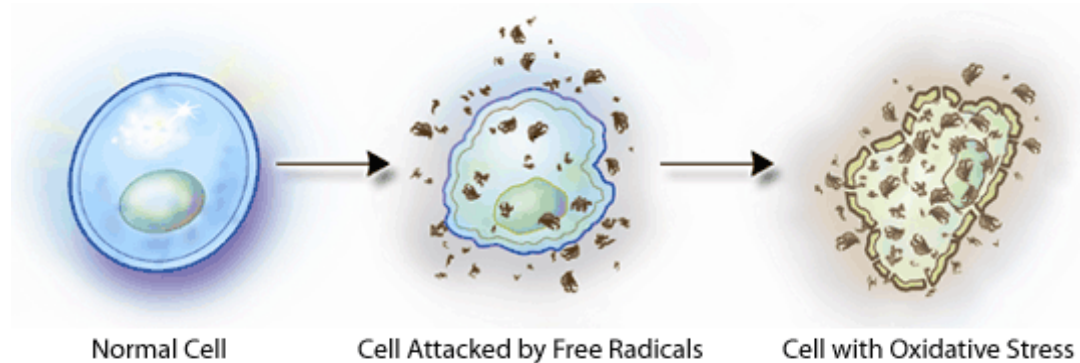


Рис.2. Схема некроза клетки в результате атаки кислородными радикалами

Набухание митохондрий и деструкция мембран органелл вызывают вакуолизацию цитоплазмы. Наконец, клетка переваривается собственными ферментами, которые высвобождаются из лизосом и лизируется (аутолиз). Литические ферменты распространяются на соседние клетки и межклеточный матрикс. Изменения межклеточного вещества при некрозе охватывают как межклеточное вещество, так и волокнистые структуры. Межклеточное вещество вследствие деполимеризации его гликозаминогликанов и пропитывания белками плазмы крови набухает и расплавляется. Коллагеновые волокна также набухают, пропитываются белками плазмы (фибрин), превращаются в плотные гомогенные массы, распадаются или лизируются. Изменения эластических волокон подобны описанным выше: набухание, базофилия, распад, расплавление - эластолиз. Ретикулярные волокна нередко сохраняются в очагах некроза длительное время, но затем подвергаются фрагментации и глыбчатому распаду. Распад волокнистых структур связан с активацией специфических ферментов - коллагеназы и эластазы. Присоединяется эффект эйкосаноидов, продуктов

распада арахидоновой кислоты (простагландины тромбоксаны), которые увеличивают проницаемость мембраны и имеют выраженной бронхо- и вазомоторной активностью. Они вызывают бронхоспазм, спазм легочных вен и усиливают тромбообразование. Нейтрофилы мигрируют в очаг повреждения и играют роль ручной гранаты, одноразового использования, которые обязательно погибают при фагоцитозе, синтезируя Активные формы кислорода. Агрегация и дегрануляция нейтрофилов сочетается с активацией комплемента и выходом хемотаксических анафилатоксинов C3 и C5. При таком массивном ударе биологически активных веществ по альвеолокапиллярной мембране она резко утолщается, а следовательно, диффузия газов через нее нарушается. Мембрана пропускает внутрь альвеолы плазменные белки, например фибриноген, которые уменьшают продукцию сурфактанта и без того угнетенную в связи с недоношенностью и ишемией. Растяжимость легких резко снижается, они становятся жесткими, формируются микроателектазы, возникает значительная гипоповентиляция, и шунтирование крови. В результате чего артериальная гипоксемия не поддается коррекции даже высоким давлением кислорода в дыхательных путях. При благоприятном исходе фазы альтерации и экссудации сменяются продуктивным воспалением с исходом в фиброзирование и репарацию легочной ткани.

Гипоксия. Недостаток кислорода является физиологичным для плода, поэтому новорожденный ребенок имеет достаточно зрелые механизмы адаптации к гипоксии. Резкое снижение доставки кислорода в результате асфиксии, респираторного дистресс-синдрома, шока в условиях острой ишемии приводит к ряду регуляторных функционально-метаболических изменений в митохондриях вызывающих подавление аэробного синтеза энергии. При гипоксии в клетке включаются каскадные механизмы внутриклеточной сигнальной трансдукции, ответственные за экспрессию генов и формирования адаптивных признаков: активация протеинкиназы, открытие кальциевых каналов, усиление связанного с ним АТФ-зависимого транспорта кальция и повышенная генерация H_2O_2 . Такая активация проявляется уже через 2-5 минут кислородного голодания и протекает на фоне снижения дыхания. Более длительное пребывание в условиях пониженного содержания кислорода сопровождается переходом на новый уровень регулирования кислородного гомеостаза, характеризующийся экономизацией энергетического обмена и экспрессией индуцированных гипоксией генов позднего действия. В клетке

накапливается значительная концентрация АФК, активизируются процессы ее апоптической гибели.

Независимо от триггера БЛД в первые три дня жизни развивается первичный респираторный дистресс-синдром, с поражением всех трех слоев альвеол-капиллярной мембраны - эндотелия, интерстиция и альвеолярного слоя. При ингаляции высоких доз кислорода, меконияльной аспирации, инфекции, волнуемо- и баротравме поражение начинается с альвеолярного слоя. И, наоборот, при асфиксии, шоковых, септических состояниях, массивной инфузии в раннем неонатальном периоде первым повреждается эндотелиальный слой. Таким образом, существуют разнообразные механизмы запуска развития БЛД у новорожденных.

Критерии диагноза БЛД:

Клинические:

Основные:

- ИВЛ на первой неделе жизни и /или респираторная терапия с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры; терапия кислородом более 21% в возрасте 28 дней и старше; дыхательная недостаточность, бронхообструктивный синдром в возрасте 28 дней и старше; зависимость от кислорода при проведении ИВЛ/НСРАР

Дополнительные:

- Затяжное течение РДС
 - Зависимость от высоких концентраций кислорода
 - Цианоз
 - Тахипноэ
 - Эмфизематозно раздутая грудная клетка
 - Одышка с втяжением уступчивых мест
 - Дыхание по типу «качелей»
 - Перкуторно - коробочный звук
 - Аускультативно – ослабление дыхания, крепитация
 - Эпизоды падения SaO_2 , со свистящими хрипами, ослабленным дыханием, ригидностью грудной клетки, увеличением резистентности дыхательных путей
-
- *Рентгенологические:* интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности, фиброз, лентообразные уплотнения.

Обязательным диагностическим критерием БЛД является кислородозависимость в возрасте 28 суток жизни.

Классификация БЛД

- **по форме:**

- *классическая форма*, развивается у недоношенных детей, у которых не применялись препараты сурфактанта для профилактики РД, и имели место жесткие режимы вентиляции. Рентгенологически характерны: вздутие легких, фиброз, буллы;
- *новая форма* развивается у детей с гестационным возрастом менее 32 недель, у которых применялся сурфактант, а респираторная поддержка была щадящей. Рентгенологически характерно гомогенное затемнение без вздутия;
- *БЛД доношенных* развивается у детей, рожденных в срок, клинически и рентгенологически сходна с классической БЛД.

- **по тяжести:** оценка тяжести течения БЛД представлена ниже (табл.1).

Таблица 1. Диагностические критерии, определяющие тяжесть течения БЛД у детей

	1 (легкая)	2 (средняя)	3 (тяжелая)
Клинические данные			
Частота дыхания	Норма, увеличение при наложении вирусной инфекции	Норма, увеличение на 20% и более при физической нагрузке и при присоединении вирусной инфекции	Увеличение на 20% и более в стойком состоянии, более значительно при присоединении вирусной инфекции
Симптомы	Только при присоединении вирусной инфекции	Умеренно выражены, усиливаются при присоединении вирусной инфекции	Выражены значительно
Отставание в физическом развитии	Нет	Умеренно выражено	Значительно выражено
Легочная гипертензия*	—	±	++
Рентгенографическая оценка			
Признаки гиперинфляции	Отсутствуют (счет по передним и задним отрезкам ребер – 14 и менее)	Имеются (счет по передним и задним отрезкам ребер – 14,5 до 16)	Выражены (счет по передним и задним отрезкам ребер – 16,5 и более, диафрагма в боковой проекции плоская или вогнутая)
Повышение прозрачности	Не определяется	Локальные участки	Распространенное повышение прозрачности,

легочной ткани			буллы
Фиброз/интерстициальные изменения	Не определяются	Несколько линейных затемнений, подчеркнутость интерстиция	Много патологических линий, плотные фиброзные тяжи
Сердечно-сосудистые изменения	Нет	Может быть кардиомегалия	Выраженная кардиомегалия и/или гипертрофия правого желудочка и/или расширения ствола легочной артерии

- **периоды:** обострение, неполная ремиссия, полная ремиссия.

- **осложнения:**

- *хроническая дыхательная недостаточность (ХДН)*

ХДН I степени SaO_2 -90-94%

ХДН II степени SaO_2 -75-89%

ХДН III степени SaO_2 - менее 75%

- *острая дыхательная недостаточность на фоне хронической*

- *ателектаз*

- *легочная гипертензия*

I степень – давление в легочной артерии 25-45мм.рт.ст;

II степень 46-65мм.рт.ст;

III степень более 65мм.рт.ст

- *легочное сердце*

- *системная артериальная гипертензия*

- *недостаточность кровообращения*

- *гипотрофия*

- **исходы БЛД**

- Клиническое выздоровление

- Хронический бронхит

- Облитерирующий бронхиолит

- Рецидивирующий бронхит

- Бронхоэктазы

- Пневмофиброз

- Эмфизема легких

- Интерстициальный пневмонит грудного ребенка

Длительность, тяжесть и прогноз БЛД определяется развитием осложнений, которые связаны как с недоношенностью, так и с общностью

этиологический и патогенетических факторов (ИВЛ, оксидантовый стресс, гипоксия, метаболические нарушения). На рисунке 3 представлена частота ассоциированной патологии у детей с бронхолегочной дисплазией, обследованных в Харьковском центре диагностики и лечения БЛД.

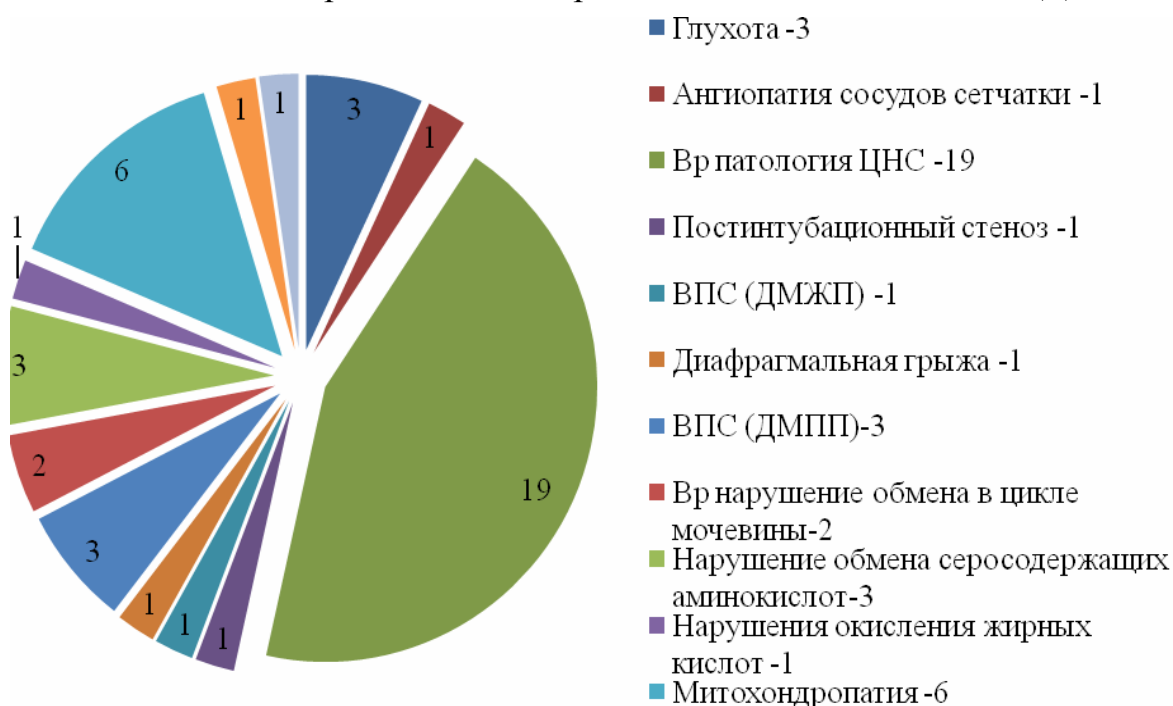


Рис.3 Частота ассоциированной патологии у детей с бронхолегочной дисплазией, обследованный в Харьковском центре диагностики и лечения БЛД.

Рассматривая вопросы мониторинга за детьми с БЛД рационально разделения на этапы: *формирования болезни* (в периоде новорожденности) и *сформированной БЛД* (постнеонатальный период).

В стадии формирования болезни чрезвычайно важно применение «щадящих» стратегий и сокращение длительности ИВЛ с использованием минимальных концентраций кислорода. Так, у недоношенных детей недопустима ручная вентиляция, которая даже при нескольких глубоких вдохах предрасполагает к последующей волюмотравме при ИВЛ. При проведении респираторной терапии приемлемыми являются значения рН крови 7,25-7,40, PaCO_2 45-55мм.рт.ст. (допустимы показатели 60-70мм.рт.ст) , PaO_2 55-70мм.рт.ст. Температура вдыхаемого воздуха 36,5-37,5°C. Отучение от аппарата должно быть медленным так, как длительная вентиляция может сопровождаться атрофией мышц диафрагмы. Раннее и агрессивное использование НСРАР со своевременным введением сурфактанта может резко уменьшить потребность в ИВЛ под положительным давлением, либо облегчить уход от вентиляций. Методика

НСРАР может применяться с профилактической целью с первых минут жизни у новорожденных гестационного возраста 27-32 недели при наличии регулярного дыхания и ЧСС>100 в минуту.

Предотвращение гипоксии является одним из звеньев патогенетического лечения БЛД. Гипоксия ведет к вазоконстрикции, легочной гипертензии и развитию легочного сердца. Вместе с тем, гипероксия может ухудшить исход БЛД и увеличить риск ретинопатии недоношенных. Идеально поддержание SaO_2 от 90-95%.

Диетотерапия БЛД основывается на увеличении калорийности питания с достаточным содержанием белка. Рекомендуемая калорийность – 14-150ккал/кг/сутки.

Адекватная дотация витамина А может обеспечить рост и регенерацию тканей легкого и снизить частоту БЛД. Наравне с тем, достаточно высок риск развития гипervитаминоза, особенно при сочетании с назначением стероидов, что определяет необходимость мониторинга уровня ретинола в плазме. Используют внутримышечное введение витамина А в дозе 500МЕ 3 раза в неделю в течение 4 недель. Применение кортикостероидов (дексаметазон 0,1-0,5мг/кг/сут) у новорожденных (особенно до 14 дней жизни) должно быть исключительно ситуационным, т.е. у детей требующих максимальной вентиляции и кислородной поддержки. Альтернативой системного применения дексаметазона являются ингаляционные кортикостероиды назначение которых также следует рассматривать с 2-х недельного возраста. Повышенная сосудистая проницаемость на ранних стадиях заболевания оправдывает назначение диуретиков в терапии БЛД. Применяются петлевые диуретики (фуросемид) в дозе 0,5-1,0-2,0мг/кг сутки короткими курсами и дистальные диуретики (спиронолактон в дозе 1-2мг/кг/сут), которые кроме мочегонного обладают вазодилатирующим действием. Ингаляционные бронхолитики следует назначать детям с клиническими проявлениями БОС, а беродуал является препаратом выбора ингаляционной терапии БОС у новорожденных. Таким образом, оказывая помощь ребенку на этапе формирования болезни чрезвычайно важно выбирать наиболее эффективные и наименее опасные вмешательства, избегая полипрагмазии.

Постнеонатальный мониторинг. Перевод ребенка с БЛД на II этап выхаживания осуществляется после ликвидации критических состояний, прекращения ИВЛ, что соответствует постинтубационному периоду болезни.

При решении вопроса о выписке ребенка с БЛД важны контроль массоростовых прибавок (не менее 30гр/сутки), сатурации кислорода, гемограммы, рентгенограмм.

Лечение бронхолегочной дисплазии, в первую очередь, должно быть основано на адекватной калорийности питания 135-140 и иногда, что должно обеспечивать прибавку 15-30 гр/сутки. Важно поддержание максимальных значений парентеральных белков, углеводов, жиров, витаминов и микроэлементов. Ежедневные потребности в белке и жире составляют не менее 3-3,5 г/кг массы тела в сутки. Микроэлементы являются кофакторами антиоксидантной защиты, из них особенно важно поддержание кальция 200мг/кг/сут, фосфора 125 мг/кг/сут, железа 2-4 мг/кг/сут в питании ребенка, для стабилизации мембран у ребенка с БЛД.

Основные направления медикаментозной терапии:

- Петлевые диуретики (фуросемид) препарат выбора терапии легочной гипертензии при БЛД, за счет улучшения ими легочной эластичности и уменьшения резистентности дыхательных путей, вследствие выведения излишков натрия и воды. Фуросемид назначается в дозе 1 - 2 мг/кг/сут внутривенно от 1 до 3 раз в день, в течение 1 недели. В нашей клинике достаточно эффективно применение фуросемида через небулайзер 1 мг/кг, растворенного в физиологическом растворе каждые 6 часов.
- Для длительной диуретической терапии (до 2-2,5 месяцев) наиболее рационально использование калийсберегающих диуретиков спиронолактона (верошпирона) по 2 мг/кг/сут. в 2 приема.
- Считается оправданным назначение метилксантинов, которые мягко стимулируют диурез, активируют дыхательный центр, улучшают сократительную функцию диафрагмы, а также снижают сосудистое сопротивление и обладают бронходилатирующим действием. Теофиллин назначается в дозе 1-3 мг/кг/сут каждые 8-12 часов в течение 1 месяца. Нагрузочная доза эуфиллина 5-6 мг/кг, затем 3-6 мг/кг/сут каждые 8-12 часов в течение 1 месяца.
- Кортикостероиды. Рутинное применение дексаметазона в настоящее время не рекомендуется, если нет очень тяжелого поражения легких. Адекватный курс назначения стероидов 0,1-0,25 мг/кг/сут с быстрым снижением дозы и общей длительностью 5-7 дней, назначенный после 2 недель жизни при обострении заболевания.
- Ранняя терапия ингаляционными стероидами уменьшает потребность в системных глюкокортикоидах (будесонид, флутиказон, беклометазон) –

суточная доза составляет 100-400 мкг/кг через аэроочамбер или небулайзер.

- Согласно руководству по лечению легочной гипертензии у детей (European Heart Journal, 2009) современная тактика лечения легочной гипертензии предусматривает применение следующих препаратов: силденафила, в основе действия которого лежит повышению уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) за счет ингибирования фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5). Это приводит к расслаблению гладкой мускулатуры. Кроме того, силденафил оказывает сосудорасширяющее действие на молекулярном уровне за счет образования оксида азота (основного вазодилататора, выделяемого эндотелием), и уменьшает давление в малом круге кровообращения, что приводит снижению давления в легочных артериях. В детской практике силденафил назначается из расчета 1-2 мг/кг/сут, с длительностью приема в среднем до 18 месяцев. Имеются данные о возможности применения в детской практике препаратов из группы аналогов простаглиндов, представителями которой являются илопрост и трепостинил. Илопрост обладает также антиагрегантным действием. Препарат подавляет агрегацию, адгезию и активацию тромбоцитов; вызывает дилатацию артериол и венул, снижает повышенную сосудистую проницаемость, активирует фибринолиз, подавляет адгезию и миграцию лейкоцитов после повреждения эндотелия, уменьшает образование свободных радикалов кислорода. Применяют внутривенные инфузии из расчета 0,5-2 мг/кг/мин., длительность терапии до 4 недель. Трепостинил повышает уровень циклического гуанозинмонофосфата, приводящего к вазодилатации. Назначается в виде внутривенных инфузий в дозе 1,25 мг/кг/мин. В аспекте важной патогенетической роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в формировании легочной гипертензии препаратами выбора являются ингибиторы АПФ - каптоприл 0,1-0,5мг/кг каждые 8 часов в течение 2 месяцев.

Для лечения **обострения** заболевания рациональна противовоспалительная терапия в состав которой входят этиотропные антибактериальные и противовирусные препараты. Выбор антибиотика производится с учетом предполагаемого возбудителя: цефалоспорины III поколения, аминогликозиды, карбапенемы назначаются при частом внутрибольничном инфицировании грамотрицательными бактериями; макролиды – при атипичной этиологии инфекции. Доказана эффективность азитромицина и кларитромицина и при ступенчатой терапии *Ps.aeruginosa*. Глюкокортикоиды (дексаметазон) назначаются

внутривенно в дозе 3-4 мг/кг/сутки в течение 5 дней, с последующим переходом на ингаляционные глюкокортикоиды в дозе 100-400 мг/кг/сутки. Адекватно назначение эуфиллина в дозе 3 мг/кг в/в капельно каждые 6-8 часов с последующим переходом на таблетированные формы (теofilлин в течение 1 месяца). Фуросемид вводится ингаляционно в дозе 1 мг/кг каждые 6-8 часов до ликвидации обострения. Лазолван (1,5-2 мг/кг/сут) энтерально или в ингаляциях через небулайзер также эффективен при усилении бронхообструкции на фоне респираторной инфекции. Применяют сальбутамол в ингаляциях 100-200мкг каждые 6-8 часов короткими курсами при обострении заболевания. Коррекция электролитных и метаболических нарушений включает в себя назначение аспаркама в возрастной дозировке. Эффективно применение препаратов L-карнитина (милдронат в дозе 50-100 мг/кг/сут в течение 1-2 месяцев), в сочетании с витаминами (кардонат 1таблетка*1 раз в день в течение месяца). Важную задачу антиоксидантной защиты выполняет коензим-Q₁₀. Он принимает участие в синтезе АТФ, обладает мембраностабилизирующим действием. Проводятся исследования по возможности применения этого препарата детям раннего возраста с БЛД.

Учитывая сохраняющуюся восприимчивость к заболеваниям легких, особенно респираторным вирусным инфекциям, целесообразно введение павализумаба в качестве сезонной профилактики RCV-инфекции (ноябрь-март) всем детям с БЛД. Несмотря на снижение тяжести течения БЛД в последние годы, летальность на первом году жизни составляет 23-36%. При благоприятном течении болезни нормализация функциональных показателей легких происходит лишь к 7-10 годам.

Диспансерное наблюдение за ребенком с БЛД предусматривает наблюдение пульмонолога контроль функции дыхания и показателей газов крови; биохимические исследования крови, повторное рентгенологическое обследование в возрасте 6 и 12 месяцев, эхокардиография, ДПЭХКГ каждые 3-4 месяца. Важное значение имеет обучение родителей подсчету частоты дыхания и пульса, диагностике дыхательной недостаточности по наличию свистящего дыхания, комплексу пассивных дыхательных упражнений и массажа. Все родители должны получить инструкции по проведению сердечно-легочной реанимации.

В заключении следует сказать, что родители больного ребенка нуждаются в эмоциональной поддержке, поскольку течение БЛД непредсказуемо, а выздоровление может быть очень медленным. Матери, у которых рождается недоношенный ребенок, испытывают психологический шок, разочарование, крушение надежды иметь рожденного в срок

здорового ребенка. У родителей может сформироваться реакция "эмоционального отторжения". Психологическая функция которой состоит в защите от возникающего чувства привязанности к ребенку, который может умереть. Поэтому чрезвычайно важна ранняя психологическая помощь родителям для формирования нормального взаимодействия "врач-мать-ребенок".

КАТАСТРОФЫ МЕТАБОЛИЗМА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.С. Сенаторова, И.Ю. Кондратова

Харьковский национальный медицинский университет

В последнее десятилетие установлено, что причиной нарушения постнатальной адаптации, осложненной бронхолегочной патологией, торпидной к стандартной терапии, тяжелых нарушений нервно-психического и физического развития у детей первого года жизни являются метаболические заболевания, связанные с глубокими дефектами структуры и функции ферментов, влекущих за собой недостаточность энергетической продукции клеток. «Метаболические исследования», активно проводимые генетиками, неонатологами и педиатрами позволяют анализировать обменные процессы различных уровней как основы и/или фона для многих болезней и формировать представления о роли метаболических нарушений в течении самых разнообразных патологических процессов.

Наследственные болезни обмена – наследственные болезни, обусловленные генными мутациями, изменяющими структуру или скорость синтеза белков.

Основная схема генных болезней обмена

Генетический блок – мутация я-ДНК или м-ДНК



Большинство метаболических нарушений являются следствием врожденной недостаточности определенного фермента, связанной с мутацией кодирующего гена, – генетическим блоком. Генетические события, которые приводят к таким нарушениям, бывают разными: мутации в молекуле митохондриальной или ядерной ДНК, которые обуславливают изменение генетического кода и соответственно, замену

одной аминокислоты на другую в полипептидной цепочке фермента. Это в свою очередь приводит к изменениям последовательности аминокислот в структуре активного центра фермента. Вследствие этого функциональная активность фермента снижается, иногда до полного отсутствия, что и приводит к развитию патологического процесса. Уменьшение или отсутствие определенного фермента вызывает в свою очередь изменение хода той или иной биохимической реакции – генетический биохимической блок. Любой блок характеризуется тем, что все продукты до уровня блока не принимают участия в обмене, а накапливаются в организме. В то же время организм испытывает дефицит ожидаемых конечных продуктов. Накопленные продукты организм стремится переработать и ищет для этого обходные пути. Но этот поиск чаще всего заканчивается появлением промежуточных продуктов, которые являются токсичными для организма. Роль метаболитов в формировании фенотипа метаболических болезней является решающей. Не заканчиваясь на молекулярном уровне в первичных звеньях, патогенез генных болезней обмена продолжается на клеточном уровне. При различных болезнях точкой приложения действия мутантного гена могут быть как отдельные структуры клетки – лизосомы, мембраны, митохондрии, пероксисомы, так и органы.

Клинические проявления наследственных болезней обмена, тяжесть и скорость их развития зависят от особенностей генотипа организма (гены-модификаторы, доза генов, время действия мутантного гена, гомо- и гетерозиготность и др.), возраста больного, условий внешней среды (питание, гипотермия, стресс).

К особенностям наследственных болезней обмена относятся:

- Гетерогенность – одинаковые фенотипические проявления болезни могут быть обусловлены мутациями в разных генах или разными мутациями внутри одного гена. Впервые гетерогенность НБО была выявлена С.Н. Давиденковым в 1934 году.
- Клинический полиморфизм – каждая нозологическая форма состоит из нескольких типов, имеет специфические нарушения и обусловлена мутацией в соответствующем локусе.

Большинство метаболических болезней (МБ) ярко проявляются уже в неонатальном периоде после прекращения плацентарного кровотока и начала функционирования собственного метаболизма. Но поскольку МБ реализуются еще внутриутробно, результаты нарушений метаболизма плода могут влиять на состояние здоровья беременной и поэтому акушерский анамнез играет большую роль в антенатальном поиске МБ:

- спонтанные аборты и мертворождения в анамнезе необходимо расценивать как элиминацию нежизнеспособного ребенка;
- длительная неукротимая рвота у беременной может быть следствием интоксикации продуктами метаболизма плода;

- острая жировая дистрофия печени у беременной может быть следствием нарушения у плода окисления жирных кислот;
- гиперактивность и стойко ритмичные движения плода могут свидетельствовать о внутриутробно возникших судорогах.

Беременная женщина, являющаяся гетерозиготным носителем патологического гена, переживает метаболический стресс вследствие влияния продуктов метаболизма плода, которые попадают в ее кровоток и нарушают состояние ее здоровья.

В первые месяцы жизни начальными признаками МБ являются:

- летаргия
- отказ от еды
- потеря массы тела
- апноэ, диспноэ
- гипотермия
- гипотония
- необычные движения
- гепатомегалия.

В дальнейшем клинические признаки МБ характеризуются:

- судорогами
- полиорганными поражениями
- комой.

Обычно такие симптомы не специфичны, а МБ характеризуются прогрессирующим течением.

В первые месяцы жизни все проявления МБ разделяют на три основные группы:

- нарушения синтеза и распада сложных молекул
- интоксикация
- энергетическая недостаточность.

Патофизиологические группы НБО

	Механизм	Клиника	Стандартные лабораторные тесты	Диетотерапия	Заболевания
Группа I	Нарушения синтеза и распада сложных молекул. Накопление в клетках	Постоянная Прогрессирующая	Нет	Нет (для некоторых пероксисомных заболеваний – докосагексеновая кислота)	Лизосомные Пероксисомные Нарушения внутриклеточного транспорта
Группа II	Острые и хронические нарушения обмена аминокислот	Вовлечение	Да	да	Аминоацидемия

II	прогрессирующие интоксикации	ЦНС Патология печени Задержка роста Кардиомиопатии	Ацидоз Кетоз Повышение уровня аммиака Гипогликемия		и: ФКУ, лейциноз, гомоцистинурия, тирозинемия. Органические ацидурии Болезни цикла мочевины Непереносимость сахаров (галактоземия, фруктозурия)
Группа III	Нарушение продукции или использования энергии	Гипотония Миопатия Задержка развития Патология печени Синдром внезапной смерти	Да Гипогликемия Лактацидоз Печеночные пробы	Да	Гликогенозы Нарушения глюконеогенеза Врожденный лактатацидоз Болезни митохондриальной дыхательной цепи Болезни бета-окисления жирных кислот

Нарушения синтеза и распада сложных молекул обычно приводят к их накоплению, патологии эмбриогенеза и, как следствие, к формированию специфичного внешнего вида, который дает возможность неонатологу и педиатру заподозрить такие заболевания. Нарушения метаболизма сложных молекул – это классические болезни накопления, редко проявляются в виде острых метаболических кризов, часто протекают с развитием вариабельной и прогрессивной дисфункции органов на протяжении всего раннего возраста, не имеют связи с интеркуррентными заболеваниями, приемом пищи. Характерна полиорганность поражения:

- ЦНС (задержка темпов психомоторного развития, судорожный синдром);
- мышечная ткань (миопатии, КМП);
- почки (тубулопатии, ХПН);
- печень и селезенка (гепатоспленомегалия);

- стигмы дизэмбриогенеза (накопление промежуточных метаболитов → патология эмбриогенеза → формирование специфического внешнего вида при рождении). Диетотерапия не эффективна.

Стойкая и необъяснимая интоксикация заставляет заподозрить МБ. Обычно нарушения промежуточного метаболизма, которые сопровождаются накоплением токсических молекул, в первые часы жизни ребенка не проявляются. Отмечаются ранние, промежуточные и поздние (подростковые, взрослые) формы. С появлением соответствующего субстрата вследствие катаболизма или неадекватного питания появляются первые признаки болезни. Постнатальное расщепление белка требует катаболизма аминокислот и детоксикации азота. Прогрессивные симптомы чаще всего развиваются у детей первого месяца жизни с острыми аминоацидопатиями, классическими органическими ацидуриями или дефектами цикла мочевины. С первыми глотками молока матери или смеси ребенок испытывает влияние метаболитов и, как следствие, у него развивается энцефалопатия уже в первые недели жизни.

К нарушениям со сниженной толерантностью к голоданию принадлежат генетические дефекты окисления жирных кислот и кетогенеза, а также недостаточность синтеза глюкозы. Они чаще всего проявляются у детей раннего возраста в периоды употребления еды малыми порциями и/или повышенной потребности в энергии (длительное голодание или метаболический стресс на фоне инфекции, вакцинации) и, таким образом, срок манифестации определяется временем действия провоцирующих факторов.

Отмечается полиорганность поражения:

- патология печени;
- ЦНС (задержка темпов психомоторного развития, судорожный синдром);
- мышечная ткань (миопатии, КМП);
- задержка роста. Диетотерапия эффективна.

Энергетическая недостаточность. Энергообмен как на уровне целостного организма, так и на уровне отдельной клетки, представляет собой грандиозный комплекс процессов, сложнейшим образом организованных в пространстве и времени и обеспечивающих фактически все стороны жизнедеятельности живой материи. Ключевым звеном этого комплекса является митохондрия – органелла, имеющаяся в цитоплазме всех эукариотических клеток и выполняющая жизненно важные для каждой клетки функции. Основные биохимические процессы, происходящие в митохондриях – это окисление жирных кислот, цикл трикарбоновых кислот, окислительное фосфорилирование, регуляция внутриклеточного распределения кальция, образование стероидов, регуляция апоптоза. В митохондриях интегрированы пути катаболизма

белков, жиров и углеводов, осуществляются основные энергетические процессы.

В результате недостаточности ведущей клеточной энергопродуцирующей системы – митохондриального окислительного фосфорилирования – развивается типовой патологический процесс – тканевая гипоксия. Непосредственной же причиной этой недостаточности при подавляющем большинстве патологических состояний является снижение поступления кислорода в митохондрии (расстройства внешнего дыхания, кровообращения в легких, кислородотранспортной функции крови, нарушения системного, регионарного кровообращения и микроциркуляции, эндотоксемия). В результате развивается угнетение митохондриального окисления. В первую очередь подавляется активность НАД-зависимых оксидаз цикла Кребса, затем ФАД-зависимой сукцинат-оксидазы. Нарушение митохондриального окисления приводит к угнетению сопряженного с ним фосфорилирования и вызывает прогрессирующий дефицит АТФ. Дефицит энергии составляет суть любой формы гипоксии и обуславливает качественно однотипные метаболические и структурные сдвиги в различных органах и тканях. Уменьшение концентрации АТФ в клетке приводит к ослаблению ее ингибирующего влияния на один из ключевых ферментов гликолиза – фосфофруктокиназу. Активирующийся при гипоксии гликолиз частично компенсирует недостаток АТФ, однако быстро вызывает накопление лактата и развитие ацидоза с результирующим аутоингибированием гликолиза. На фоне энергодефицита происходит активация фосфолипилазы и перекисного окисления липидов биологических мембран, повреждаются или модифицируются главные функции мембран: барьерная, рецепторная, каталитическая. Энергодефицит при гипоксии способствует накоплению Ca^{2+} в цитоплазме клетки и активирует Ca^{2+} -зависимые фосфолипазы. Один из защитных механизмов, препятствующий накоплению Ca^{2+} в цитоплазме, заключается в захвате Ca^{2+} митохондриями. При этом повышается метаболическая активность митохондрий, направленная на поддержание постоянства внутримитохондриального заряда и перекачку протонов, что сопровождается увеличением расхода АТФ. Замыкается порочный круг: недостаток кислорода нарушает энергетический обмен и стимулирует свободнорадикальное окисление, а активация свободнорадикальных процессов, повреждая мембраны митохондрий и лизосом, усугубляют энергодефицит, что может вызвать необратимые повреждения клетки. С учетом вышесказанного ясно, что нарушения клеточного энергообмена, в основе которых, в первую очередь, лежит митохондриальная недостаточность, ведут к широкому спектру клинических проявлений. Эти проявления зависят от степени вовлеченности в патологический процесс различных тканей и органов – от умеренного повышения утомляемости до тяжелых энцефалопатий и полиневропатий при поражении нервной системы, от умеренных

нарушений ритма до дилатационных кардиомиопатий в кардиологии, от слабовыраженной мышечной слабости до грубых миопатических изменений в миологии. То же может проявляться и в других системах организма и, соответственно, представлять интерес для медицинских специалистов самых различных областей – неонатологов, детских кардиологов, неврологов, пульмонологов.

Нарушения энергетического метаболизма обычно проявляются сразу после рождения, но могут проявляться и в любой другой период жизни ребенка, в зависимости от тяжести генетического дефекта и вовлеченных в патологический процесс органов. Начальные проявления нарушения биоэнергетического обмена часто характеризуются лактат-ацидозом, который отображает нарушения продукции АТФ. Продукция энергии может также нарушаться, если источник энергии (еда) не поступает в организм в достаточном количестве и качестве или развивается интеркуррентная инфекция.

Исследования механизмов запуска метаболических кризов в случае наследственных нарушений обмена веществ дало возможность определить ряд триггерных факторов МБ:

- голодание;
- инфекции, лихорадка, вакцинация;
- хирургические операции;
- травмы;
- медикаментозная полипрогмазия;
- высокая белковая и жировая нагрузка в питании во второй половине первого года жизни ребенка.

Характерным признаком МБ является наличие бессимптомного периода, длительность которого у разных больных зависит от вида нарушений метаболизма. Хотя очевидно, что на протяжении длительного времени признаки МБ могут иметь неспецифический характер, их легко спутать с сепсисом, родовой травмой, перинатальной энцефалопатией – и неонатологи, педиатры и семейные врачи еще не научились их видеть и адекватно оценивать. Поэтому поздняя диагностика МБ обуславливает полную манифестацию МБ и инвалидизацию, тогда как ранняя дает возможность проводить своевременное и эффективное лечение – патогенетическую терапию, которая направляет метаболизм в нужное русло.

На сегодняшний день систематизированы общие клинические проявления МБ, которые дают возможность заподозрить этот вид наследственной патологии в разных возрастных группах:

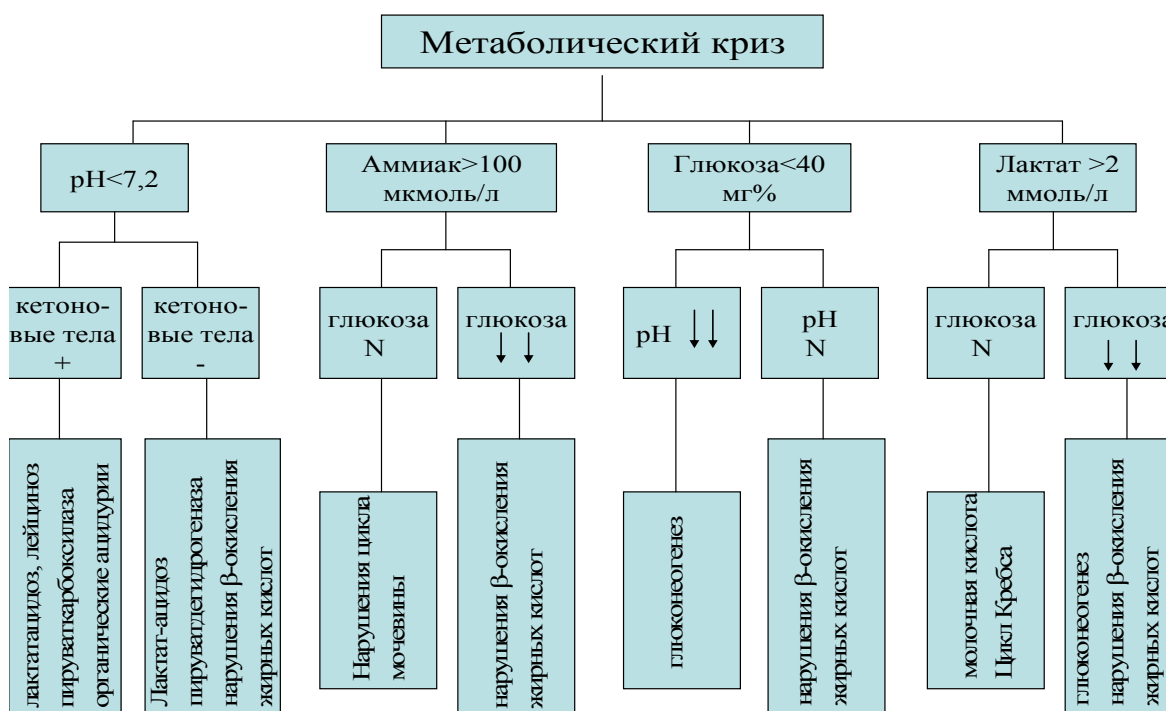
- неустановленный диагноз;
- неустановленная причина внезапной смерти;
- необычный запах выдыхаемого воздуха, тела, мочи;
- необычный цвет мочи;

- нарушения психофизического развития или регресс приобретенных навыков;
- появление признаков заболевания при изменении диеты;
- пищевые пристрастия или отказ от отдельных продуктов;
- судороги;
- нарушения мышечного тонуса;
- поражение сердца в виде кардиомиопатии;
- нарушение зрения – атрофия зрительных нервов, пигментная дегенерация сетчатки, катаракта, помутнение роговицы;
- органомегалия;
- изменения кожи (опрелости, пигментация, толстая кожа);
- ограничения движения суставов;
- гирсутизм;
- срыгивания, рвота;
- наличие сибсов с неустановленным диагнозом, сепсисом, энцефалопатией;
- родственные браки.

Лабораторные исследования. Основные биохимические маркеры МБ у детей:

- метаболический ацидоз или алкалоз;
- повышение уровня молочной и пировиноградной кислот в крови (ликворе);
- увеличение соотношения лактат/пируват в крови > 15 ;
- повышение уровня кетоновых тел в крови и моче;
- увеличение соотношения 3-гидроксимасляной и ацетоуксусной кислот в крови;
- гипогликемия;
- повышение уровня трансаминаз в крови;
- повышение содержания аммиака в крови;
- увеличение уровня аминокислот (аланина, глутамина, глутаминовой кислоты, лейцина, валина, изолейцина) в крови и моче;
- повышение содержания в крови жирных кислот с различной длиной цепи;
- увеличение экскреции с мочой органических кислот;
- снижение в крови уровня общего карнитина;
- повышение содержания миоглобина в биологических жидкостях;
- снижение активности окислительного фосфорилирования и отдельных энзимов энергетического обмена в митохондриях миоцитов и фибробластов.

Трудности биохимической диагностики МБ обусловлены тем обстоятельством, что дефекты энергетического обмена обычно не выявляются при рутинном лабораторном обследовании и требуют проведения специальных, иногда дорогостоящих исследований.



Терапия метаболических болезней:

- Этиологическая – «генная инженерия» (этап экспериментальной разработки;

На сегодняшний день ни для одного врожденного метаболического нарушения еще не разработана превентивная коррекция генетических дефектов (генная или молекулярная терапия).

- Патогенетическая:

1. Диетические ограничения для предупреждения накопления токсических метаболитов
2. Введение недостающих регуляторов и субстанций
3. Замещение недостающих ферментов
4. Химическая мобилизация образующихся в результате блока нерастворимых соединений
5. Индукция активности ферментов
6. Подавление активности ферментов
7. Клеточная и органная трансплантация
8. Ограничение неблагоприятных средовых факторов

- Симптоматическая

Терапия метаболических нарушений – одна из сложных проблем современной педиатрии. Попытки ее решения часто сопровождаются скепсисом со стороны большинства врачей, связанным с известным отношением к метаболической терапии как к чему-то неспецифическому, часто не имеющему четких патогенетических обоснований. При этом позитивно воспринимается, в первую очередь, заместительная терапия, которая компенсирует изученный недостаток обменных процессов.

Разрабатывая патогенетическое лечение, генетики либо стараются компенсировать, либо нейтрализовать генетический блок (например, путем уменьшения уровня фенилаланина в рационе больных фенилкетонурией).

Существует ряд нерешенных вопросов, связанных с использованием метаболических и энерготропных средств. Часть из них зарегистрирована в качестве лекарственных форм и успешно используется на практике (витамины, цитохромы). Однако другая (и очень большая) их группа представлена в форме разнообразных биологически-активных добавок, отношение к которым у ученых и практических врачей неоднозначно. Упрощенный режим регистрации, отсутствие необходимости проведения клинических испытаний, невозможность контролировать побочные эффекты и ряд других моментов представляют собой лишь неполный перечень «болевых» точек.

Одной из серьезных методических трудностей является проблема возрастных дозировок того или иного препарата. В отечественной и зарубежной литературе существует достаточно много примеров, в которых, рассматривая организм ребенка только как уменьшенную «копию» взрослого, для определения возрастной дозы лекарственного вещества используется какой-либо один «арифметический» приём (например, коэффициент массы тела). Подобные подходы заведомо ошибочны и не могут удовлетворить практических врачей, так как не позволяют учитывать возрастные особенности организма ребенка, критические периоды развития разных органов и систем, степень их зрелости. Пример – особенности биотрансформации лекарств и относительно низкая эффективность окислительных процессов, что приводит и к появлению токсичных метаболитов, и более медленной элиминации лекарственных веществ из организма у детей раннего возраста.

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования генетиков, в отечественной педиатрической практике метаболические катастрофы диагностируются достаточно редко, отсутствуют критерии дифференциального подхода к обследованию больных для выявления МБ, не разработаны четкие пути их метаболической коррекции у детей с различной интеркуррентной и сопутствующей патологией. Эти вопросы требуют своего решения в дальнейших научных исследованиях.

Собственные наблюдения.

За период с 2007 по 2009 гг. под наблюдением в Областной детской клинической больнице г. Харькова находилось 10 детей первого года жизни, у которых были диагностированы различные метаболические заболевания, в том числе органическая ацидурия – у 3 больных, врожденные нарушения окисления жирных кислот – у 2, фенилкетонурия – у 1, врожденные нарушения обмена серосодержащих аминокислот – 3, синдром Рейе – у 1. Все дети поступили в тяжелом состоянии в отделение

анестезиологии и интенсивной терапии (ОАиИТ) с осложненной двусторонней пневмонией (8), гипертрофической кардиомиопатией (1), сепсисом (1).

Средний возраст обследованных пациентов $7,2 \pm 2,6$ месяцев. Большинство детей были рождены от первой беременности (6 детей, 60%), у 2-х женщин (20%), предыдущие беременности заканчивались выкидышами. У большинства больных (70%) отмечено патологическое течение беременности. Наиболее часто встречались угроза прерывания и анемия (40%), гестоз (50%). Следует отметить, что 3 малышей (30%) имели задержку внутриутробного развития, а 3 родились с массой тела больше 4000 гр. Только у 30% пациентов в анамнезе имелись данные о патологии родов и перенесенной асфиксии. 80% детей находились на раннем искусственном вскармливании.

Клиническое обследование больных включало оценку физического и нервно-психического развития, состояния нервной, сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата, органов зрения и слуха. Использовались функциональные и лабораторные методы исследования в динамике заболевания (рентгенография, электро-, эхокардиография, общие анализы крови и мочи, КОС крови, и биохимические исследования (сахар крови, белок, мочевины, креатинин, АлТ, АсТ), УЗИ головного мозга и внутренних органов. В остром периоде осуществлялся мониторинг за состоянием частоты дыхания и сердечных сокращений, артериального давления и насыщения крови кислородом (SatO_2).

Все дети консультированы в Украинском институте клинической генетики (директор чл.-кор. АМН Украины, проф. Е.Я. Гречанина).

В комплекс специального лабораторного обследования входили следующие методы:

- исследование активности ферментов клеточного энергообмена — сукцинатдегидрогеназы (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ), глутаматдегидрогеназы (ГДГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в лимфоцитах цитохимическим методом в модификации Р.П. Нарциссова;
- определение уровня молочной и пировиноградной кислот в крови с помощью энзиматического метода Rollinghoff;
- определение уровня общего карнитина в сыворотке крови с помощью энзиматического метода;

Лабораторное обследование детей позволило выявить основные биохимические и цитохимические признаки метаболической дисфункции клеточного энергодефицита. Содержание молочной и пировиноградной кислот в крови было увеличено. Отмечалось снижение SatO_2 до $82 \pm 1,5\%$, повышение соотношения лактат/пируват > 20 , снижение активности СДГ, ГФДГ и ГДГ в лимфоцитах (табл. 1). Уровень общего карнитина в крови у всех больных был снижен до $19,4 \pm 2,4$ ммоль/л. У 10 детей контрольной группы, перенесших неосложненную пневмонию и не имевших клинико-

лабораторных признаков метаболических заболеваний, уровень карнитина был равен $53 \pm 4,5$ ммоль/л, SatO_2 $95 \pm 1,3\%$.

Таблица 1.

Биохимические и цитохимические маркеры клеточного энергодефицита ($M \pm m$)

Биохимические и цитохимические показатели	I гр. дети с метаболическими заболеваниями (n = 10)	II гр. дети с неосложненной пневмонией без признаков нарушения обмена веществ (n = 15)
СДГ, гр/кл	$12,6 \pm 0,26^*$	$15,76 \pm 0,4$
ЛДГ, гр/кл	$18,1 \pm 0,52^*$	$12,2 \pm 0,44$
ГДГ, гр/кл	$5,34 \pm 0,2^*$	$6,3 \pm 0,33$
ГФДГ, гр/кл	$5,76 \pm 0,41^*$	$8,4 \pm 0,42$
Общий карнитин, ммоль/л	$19,4 \pm 2,4^*$	$53 \pm 4,5$
Лактат, ммоль/л	$3,05 \pm 0,12^*$	$0,73 \pm 0,14$
Пируват, ммоль/л	$0,126 \pm 0,007$	$0,096 \pm 0,027$
Лактат/пируват	$24,2 \pm 0,43^*$	$8,1 \pm 2,5$

* достоверность различия между I и II группами ($p < 0,05$).

Таким образом, метаболические кризы у обследованных детей сопровождались выраженным лактатацидозом на фоне гипоксемии, нарушением биоэнергетических процессов на уровне клетки в виде снижения активности митохондриальных ферментов, значительного повышения уровня ЛДГ и преобладания ее активности над активностью СДГ, снижением уровня общего карнитина в крови.

Случай собственных наблюдений

Больной К., 6 месяцев, поступил в ОАиИТ ОДКБ 17.VI.2009 на вторые сутки болезни с жалобами на одышку, повышение температуры тела до 38°C , резкую вялость, слабость, отказ от еды. Заболевание началось остро с насморка, кашля, на вторые сутки повысилась температура до фебрильных цифр, появилась резкая вялость, одышка, в связи с чем ребенок был госпитализирован.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от I беременности, протекавшей на фоне анемии, ФПН, гестоза второй половины, нормальных родов в сроке 40 недель, с массой 2900 г., закричал сразу. С первых месяцев жизни отмечались вялость, сонливость, сниженный аппетит, плохая прибавка в весе, частое шумное дыхание, задержка психомоторного развития (голову начал держать с 4 месяцев, не переворачивается, не сидит), в настоящее время отмечается регресс навыков. В возрасте 6 месяцев после осмотра участковым педиатром в связи с наличием одышки

и гипотрофии ребенок был направлен на обследование в ОДКБ, где диагностирована симметричная гипертрофическая кардиомиопатия, даны рекомендации, и ребенок был выписан под наблюдение участкового педиатра.

При поступлении в ОАиИТ состояние ребёнка тяжелое за счет кардиореспираторной недостаточности, патологической неврологической симптоматики, метаболических нарушений. В сознании, вял, диффузная мышечная гипотония. Кожа и слизистые бледные, периферический цианоз, редкий влажный кашель, одышка смешанного характера. В легких дыхание жесткое, разнокалиберные влажные хрипы с обеих сторон. Перкуторно границы сердца расширены. Тоны сердца приглушены, тахикардия до 150 ударов в минуту. Увеличение размеров живота за счет гепатомегалии (печень на 8 см ниже края реберной дуги).

Инструментальное и лабораторное обследование включало:

1. Клинический анализ крови – Hb – 118 г/л, эритроциты – $3,8 \times 10^{12}$ /л, ЦП – 0,88, лейкоциты – $11,6 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 48%, лимфоциты – 46%, моноциты – 4%, СОЭ – 3 мм/ч.
2. Рентгенограмма органов грудной полости: усиление легочного рисунка с двух сторон в верхнемедиальных отделах, без очаговых и инфильтративных изменений. Корни: за тенью сердца, значительно расширенного в поперечнике, шаровидной формы, КТО 0,67. Левый кардио-диафрагмальный угол тупой. Синусы свободны.
3. ЭХОКГ: симметричная гипертрофия стенок левого желудочка до 10 мм (N до 5 мм), межжелудочковой перегородки до 10 мм (N до 5 мм), без обструкции выходного отдела левого желудочка (Dr ВОЛЖ 6,3 мм.рт.ст.). Ассинергия сокращений. Жидкость в полости перикарда до 10,0 мл. Повышение давления в легочной артерии до 36 мм.рт.ст.(N до 20), ФВ 71%.
4. Нейросонография: выраженная отечность оболочек, межполушарная щель 6 мм, диаметр боковых желудочков 8 мм, отек эндимы. Перфузия ядер и полушарий диффузно снижена, мелкие участки периваскулярного глиоза в ядрах.
5. УЗИ внутренних органов: печень увеличена до +8 см., паренхима с выраженной застойно-пролиферативной реакцией, высокой эхогенности, грубозернистая, венозный рисунок не изменен, периваскулярный отек, воротная вена – 6 мм, отек стенки желчного пузыря, селезенка увеличена, повышенной эхогенности, вены в воротах извиты, селезеночная вена – 6-7 мм, почки – отек и ишемия паренхимы, слева – умеренная пиелэктазия.
6. ЭКГ: ритм синусовый, замедление внутрижелудочковой проводимости, перегрузка левого желудочка и левого предсердия. Диастолическая перегрузка левого желудочка, выраженные

нарушения процессов реполяризации миокарда желудочков гипоксического характера.

На основании клинико-инструментальных исследований диагностирована симметричная гипертрофическая кардиомиопатия, НК II А ст, ОРВИ, острый ринофарингит, острый бронхит. Задержка темпов психомоторного развития.

Лабораторные показатели при поступлении: гипопроteinемия до 35,6 г/л, повышение активности печеночных ферментов АлАТ до 2,1 ммоль/л, АсАТ до 1,06 ммоль/л, гиперазотемия (мочевина 17,8 ммоль/л, креатинин 0,114 мкмоль/л), декомпенсированный метаболический ацидоз (рН 7,3, ВЕ-8,8 ммоль/л). Обращало внимание стойкое снижение уровня глюкозы в крови (в пределах 2,5 – 3,3 ммоль/л), не корригирующееся энтеральным питанием и внутривенным болюсным введением растворов глюкозы и потребовавшее проведения инфузионной терапии в режиме частичного парентерального питания.

На фоне терапии (цефтазидим, флюконазол, тиотриазолин, анаприлин, каптоприл, верошпирон, фуросемид) на вторые сутки пребывания в стационаре состояние ребенка ухудшилось за счет развития геморрагического синдрома: появились рвота «кофейной гущей», черный стул, снизился уровень тромбоцитов до 52×10^9 /л, протромбиновый индекс до 63%. Проведена фиброгастродуоденоскопия – диагностирована геморрагическая гастродуоденопатия, дуодено-гастральный рефлюкс. На фоне консервативной гемостатической терапии (свежезамороженная плазма, этамзилат, викасол, витамин С, гастрोцепин) желудочно-кишечное кровотечение купировано.

Учитывая особенности клинико-анамнестических данных были проведены специальные биохимические и цитохимические исследования: отмечалось повышение содержания молочной кислоты в крови до 3,15 ммоль/л (N до 1,2), пировиноградной до 0,13 ммоль/л (N до 1), соотношения лактат/пируват – 24,2 (N < 15), снижение уровня общего карнитина до 18,8 ммоль/л и активности митохондриальных ферментов энергетического обмена в лимфоцитах (СДГ до 12,4 гр/кл, ГДГ 5,5 гр/кл, ГФДГ 5 гр/кл), повышена активность ЛДГ до 18,2 гр/кл.

Осмотрен окулистом: положение глаз правильное, передний отрезок не изменен, преломляющие среды прозрачные. Глазное дно без особенностей. Осмотрен невропатологом: в сознании, сонлив, двигательная активность угнетена, диффузная мышечная гипотония, патологических менингеальных знаков нет. Задержка темпов моторного развития.

Учитывая данные анамнеза жизни, течения заболевания проведено генетическое консультирование и обследование: повышен уровень ЛДГ – 1320,0 Ед/л (N до 1100), триглицеридов – 4,76 ммоль/л, (0,34 – 1,13), аммиака – 74,83 ммоль/л (18 – 72), аминолевулиновой кислоты – 52,2 мкмоль/л (3,9 – 19,0), креатинкиназа, гаммаглутаминтрансфераза – в

норме, холестерин общий снижен до 2,89 ммоль/л, высокая экскреция фумаровой, адипиновой, 3-метилглутаноловой, оксоглутаровой кислот в моче. На основании данных анамнеза (патологическое течение беременности, синдром задержки внутриутробного развития, постнатальная гипотрофия, регресс психомоторных навыков), клинической полиорганности, дополнительного обследования у ребенка с симметричной гипертрофической кардиомиопатией, задержкой темпов психомоторного развития, гипотрофией I ст. диагностировано врожденное нарушение обмена веществ – нарушение окисления жирных кислот, вторичное нарушение порфиринового обмена. К терапии добавлены: кудесан 50 мг/сут., L-карнитин 100 мг/кг сут., рибофлавин 10 мг/сут.

На фоне комплексной терапии (противоотечная, антибактериальная, гормонотерапия, метаболическая, частичное парентеральное питание) на 17 сутки после поступления состояние улучшилось. Стал активнее, начал улыбаться, гулить, улучшился аппетит, однако сохранялись мышечная гипотония, увеличение размеров сердца, гепатомегалия.

Данный клинический случай иллюстрирует особенности течения врожденного нарушения окисления жирных кислот, манифестировавшего в 6-ти месячном возрасте ребенка. Триггерными факторами МБ были неадаптированное вскармливание, респираторная инфекция. Неспецифический характер симптомов, полиорганность поражения, выраженные специфические метаболические нарушения позволили диагностировать метаболическое заболевание.

ПЕДИАТРУ - ОБ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Клименко В.А.

Харьковский национальный медицинский университет

Атопический дерматит (АД) остается **актуальной проблемой** педиатрии. Актуальность проблемы обусловлена распространенностью патологии - от 5 % до 20 % в зависимости от возраста. Учитывая размер педиатрического участка (800 детей), у каждого педиатра под наблюдением находится минимум 50 пациентов с АД. В Украине (в связи с экономическим кризисом и угрозой сокращения узких специалистов) периодически возникают дискуссии – кто должен лечить больного АД. Но пока идут дискуссии (более или менее жаркие в зависимости от интеллектуального и культурного уровня собравшихся), всех этих детей наблюдает педиатр, и именно он решает основные практические проблемы, в том числе и вопрос направления к узким специалистам. Подобным образом решена проблема во всем мире. Например, в Великобритании ребенка, страдающего АД, наблюдает врач общей практики. Потребность в консультациях «узких» специалистов возникает в 3 % случаев при легком течении болезни, в 15 % - при среднетяжелом и в 43 % - при тяжелом течении заболевания (в среднем - 6 %).

Терминология. Атопический дерматит – генетически детерминированное хроническое воспалительное иммунопатологическое заболевание кожи, характеризующееся зудом, рецидивирующим стадийным течением с соответствующими клинико-морфологическими особенностями в зависимости от возраста; в типичных случаях начинается в раннем возрасте, чаще – на основе Ig-E зависимых механизмов.

Термин «атопический дерматит» предложен в 1935 г. Wize, Sulzberger (по другим данным, L. Hill, M. Sulzberger). Учитывая этимологическое значение слова «атопия», термин АД удовлетворяет нас не в полной мере, т.к. у 30% больных не удастся подтвердить наличие атопии, и заболевание протекает у них по другим иммунологическим (в коже реализуются все пять типов реакций гиперчувствительности) и неиммунологическим (псевдоаллергическим) механизмам. Учитывая подобные этимологические противоречия, а также исторически, на практике применительно к АД продолжают использоваться другие термины. Часто применяются термины **«экссудативный диатез»**, **«экссудативно-катаральный диатез»** (введены А. Черни, 1905) и **«аллергический диатез»** (Гуго Кеммерер, 1920-е годы). Последние 5 лет на педиатрических форумах велась дискуссия о возможности применения термина «диатез» при АД. Сегодня педиатры достигли консенсуса: термин «диатез» (греч. «diathesis» – склонность) как «аномалия конституции», применяется к детям с отягощенной по аллергии наследственностью без клинических проявлений заболевания. Наличие первого аллергического

элемента на коже знаменует реализацию предрасположенности в заболевание и начало АД. Таким образом, даже при минимальных клинических признаках должен выставляться диагноз АД.

Термин «*экзема*» также получил широкое распространение. В Великобритании и в настоящее время общепринятым является термин «атопическая экзема» как синоним АД. Этот термин имеет шифр в МКБ-10. Но этимологическое значение слова «экзема» связано с «кипением» и изначально характеризовало только острые мокнущие дерматозы. Таким образом, данный термин является столь же несовершенным, как и термин «АД». Врачи старшего поколения часто используют термин «*нейродермит*». Термин впервые был предложен Brocq, 1902, потом к нему возвращались и в 1932 году (Rost, Marchionini), и в 1967 (Schnyder, Borelli). Сегодня данный термин имеет больше историческое значение, чем научное, и отражает изменение наших представлений о роли нервной системы в патогенезе АД.

Таким образом, экссудативный диатез, экссудативно-катаральный диатез, аллергический диатез, экзема, нейродермит, пруриго Бенье, atopический дерматит – это синонимы. Термином, который должен применяться в практике, является «атопический дерматит». Именно этот термин используется в современных Протоколах диагностики и лечения детей (Дополнение № 5 к Приказу МОЗ Украины от 27.12.2005 № 767), при составлении статистики аллергических заболеваний, в научных работах.

Шифр в МКБ-10: Атопический дерматит L20 – L20.9.

L20 Атопический дерматит.

L20.8 Другие atopические дерматиты.

L20.9 Атопический дерматит неуточненный.

Диагностика

Диагноз АД ставится согласно диагностическому алгоритму, созданному на основании критериев Hanifin, Rajka, 1980 (табл. 1). Прошло уже 30 лет! - но принципиально нового к диагностическим критериям ничего добавить не удалось. Диагноз основывается на типичных клинических признаках. Лабораторные и инструментальные обследования являются вспомогательными – ни один параклинический признак не может со 100% достоверностью ни подтвердить, ни исключить диагноз АД.

Таблица 1.

Диагностические критерии АД (Hanifin, Rajka, 1980)

Обязательные		Дополнительные	
1.	Зуд при наличии даже минимальных изменений на коже	1.	Шелушение, ксероз кожи
2.	Типичная морфология и локализация	2.	Гиперлинеарность ладоней и подошв
3.	Хроническое	3.	Pityriasis alba (белесоватые пятна на коже)

	рецидивирующее течение		лица, плечевого пояса)
4.	Индивидуальная или семейная история atopического заболевания	4.	Фолликулярный гиперкератоз
		5.	Начало заболевания в детском возрасте
		6.	Неспецифические дерматиты рук и ног
		7.	Частые инфекционные поражения кожи (стафилококковой, грибковой, герпетической этиологии)
		8.	Белый дермографизм
		9.	Зуд при повышенном потоотделении
		10.	Складки на передней поверхности шеи
		11.	Темные круги вокруг глаз («аллергическое сияние»)
		12.	Складки Денье-Моргана (суборбитальные складки)
		13.	Трещины за ушами
		14.	Хейлит
		15.	Экзема сосков
		16.	Кератоконус (коническое выпячивание роговицы)
		17.	Передняя субкапсулярная катаракта
		18.	Повышенный уровень общего сывороточного IgE
		19.	Положительная реакция немедленного типа при кожном тестировании с аллергенами

Классификация

Официальной классификации АД в Украине нет. В своей практической работе мы пользуемся классификацией, созданной на основе рекомендаций О.И. Ласицы, 2004 (табл. 2). Она включает указание клинико-морфологической формы дерматита, определение тяжести течения и распространенности поражения кожи.

Таблица 2.

Классификация atopического дерматита у детей

Клиническо-морфологическая форма	Распространенность	Тяжесть течения	Периоды
----------------------------------	--------------------	-----------------	---------

<ul style="list-style-type: none"> • экссудативная • эритематосквамозная • эритематосквамозная с лихенификацией • лихеноидная • пруригинозная 	<ul style="list-style-type: none"> • Ограниченный (< 5%) • Распространенный (>5%) • Диффузный 	<ul style="list-style-type: none"> • Легкая • Средняя • Тяжелая 	<ul style="list-style-type: none"> • Обострение с указанием тяжести • Ремиссия
--	--	--	--

Название формы зависит от наличия соответствующих первичных и вторичных элементов сыпи. В пояснении нуждается только «пруригинозная» форма – характеризуется наличием множественных плотных пруригинозных (зудящих) папул.

Для унификации и объективизации оценки тяжести атопического дерматита, обеспечения последовательности ведения больного разными врачами на всех этапах лечения предложены полуколичественные шкалы.

Общепризнанна и наиболее распространена шкала SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), предложенная в 1993 г. Европейской рабочей группой по АД. При оценке SCORAD заполняется оценочный лист шкалы (рис. 1).

SCORAD

EUROPEAN TASK FORCE
ON ATOPIC DERMATITIS

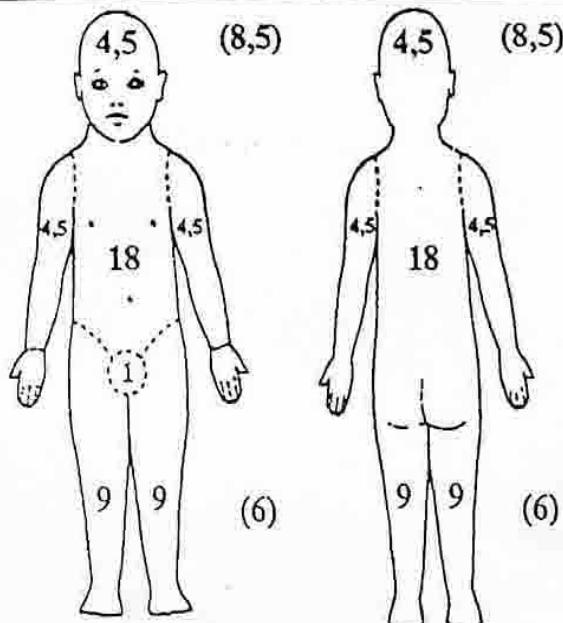
Фамилия Имя

Дата рождения

Дата обследования

Лечебное учреждение:

Ф.И.О. врача:



A. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

укажите площадь поражения

B. ИНТЕНСИВНОСТЬ

Критерий	Выраженность
Эритема	<input type="text"/>
Отек/ папулезные элементы	<input type="text"/>
Корки/ мокнутие	<input type="text"/>
Экскориации	<input type="text"/>
Лихенификация	<input type="text"/>
Сухость кожи*	<input type="text"/>

Способ расчета

Выраженность признака:

- 0 отсутствует
- 1 слабо
- 2 умеренно
- 3 сильно

* Сухость кожи оценивается вне очагов островоспалительных изменений и участков лихенификации

C. СУБЪЕКТИВНЫЕ СИМПТОМЫ
ЗУД + НАРУШЕНИЕ СНА

SCORAD

A/5 + 7B/2 + C

Визуальная аналоговая шкала (средний показатель за последние 3 дня и/или ночи)

Зуд (от 0 до 10)

Нарушение сна (от 0 до 10)



Шкала предусматривает:

А – оценку площади поражения кожи по правилу «девяток». При этом одна ладонь ребенка составляет 1% всей поверхности кожи. На оценочном листе шкалы SCORAD цифрами на теле указаны проценты площади поверхности; цифры в скобках соответствуют площади поверхности у ребенка до 2 лет.

В – определение и оценка интенсивности морфологических элементов сыпи. Оценивают эритему, отек / папулы, мокнутие / корки, эксфолиации, лихенификацию и сухость (оценивается на непораженной коже). Каждый симптом оценивается от 0 до 3 баллов (0 – отсутствие; 1 – легкая, 2 – средняя, 3 – тяжелая степень выраженности признака). Оценка площади поражения и определение интенсивности морфологических элементов сыпи условно считаются объективными критериями шкалы SCORAD.

С – оценка субъективных признаков – оценивается зуд и нарушение сна по 10-балльной шкале, каждый из признаков - за последние 3 суток.

Расчет величины индекса SCORAD производится по формуле:

$$\text{SCORAD} = A/5 + (7 \times B)/2 + C, \text{ где}$$

А – площадь поражения кожи в процентах;

В – сумма баллов оценки интенсивности морфологических элементов сыпи;

С – сумма баллов субъективных признаков (зуд + нарушение сна).

Значение индекса SCORAD может изменяться от 0 до 103. Тяжесть обострения АД определяется в зависимости от значения индекса SCORAD:

легкой степени – $\text{SCORAD} < 23$;

средней тяжести – $23 < \text{SCORAD} < 63$;

тяжелое – $\text{SCORAD} > 63$.

Использование шкалы SCORAD целесообразно у детей после 7 лет, поскольку в более раннем возрасте трудно оценить зуд, нарушение сна, связанные с АД. Для детей раннего возраста рекомендуется другие индексы, в частности EASI (Eczema Area and Severity Index). Апробация индекса EASI на практике показала сложность и нецелесообразность его применения в условиях отсутствия компьютера на рабочем столе у большинства педиатров – подсчеты громоздки и занимают много времени. Таким образом, мы применяем индекс SCORAD у детей с грудного возраста, осознавая меньшую его объективность в этом возрастном периоде.

Известно, сколько документации приходится вести доктору, какое количество всевозможных протоколов он должен запомнить и заполнить, но призываем всех – попробуйте использовать в своей практике данную шкалу. Вы сами себя будете чувствовать комфортно! Все пациенты с АД – это хронические больные. Они приходят на прием многократно, иногда – спустя длительный промежуток времени. Доктор не может оценить динамику болезни (он просто уже не помнит, что и где было у больного), а мама утомлена, раздражена рецидивирующим течением болезни и

необходимостью постоянного применения каких-то наружных средств, в том числе и гормонов, – она также необъективна. И только применение стандарта (шкалы) позволит Вам правильно оценить динамику дерматита, принять верное решение и повысить комплаенс с родителями пациента.

Лечение.

Элиминация триггеров.

При ведении больного АД важное практическое значение имеет идентификация триггеров – раздражителей, кожной инфекции, контактных, пищевых и ингаляционных аллергенов, разработка элиминационных мероприятий. Для идентификации триггеров решающее значение имеют сбор анамнеза и осмотр больного. Важно не только выявить причинно-следственные связи обострений с действием определенных факторов, но и выяснить клинические проявления АД в зависимости от возраста. Так, например, аллергия к коровьему молоку, сое и яйцам маловероятна при начале АД после 2 лет. Сенсибилизация к ингаляционным аллергенам должна учитываться у больных с сезонными обострениями АД, при сочетании АД с астмой и аллергическим ринитом, а также у детей старше 3 лет при наличии участков поражения кожи на лице и, особенно, вокруг глаз.

На практике наиболее сложным вопросом является разработка элиминационной диеты (актуально для детей раннего возраста). Доказано наличие пищевой аллергии у 37–56% детей с АД (чаще при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания). Пищевые триггеры должны учитываться:

- у детей, которые имели в анамнезе реакции немедленного типа на пищевые аллергены. Признаками немедленной аллергической реакции (АР) на пищу являются усиление гиперемии, зуда, отека, распространение сыпи, крапивница, ринит, затрудненное дыхание, кашель, рвота, абдоминальные боли, изменение голоса, сонливость и потеря сознания;
- у детей раннего возраста с дерматитом средней/тяжелой степени тяжести при отсутствии положительного эффекта стандартной терапии эмолиентами в сочетании с топическими кортикостероидами (ТКС);
- при наличии расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта (колики, рвота, нарушение стула);
- у детей раннего возраста с задержкой физического развития.

При назначении элиминационных диет учитывать, что:

- Аллергические реакции немедленного типа чаще развиваются на аллергены молока, яйца, орехов. Аллергены пшеницы, сои, рыбы и

ракообразных чаще стимулируют немедленную и замедленную аллергические реакции.

- Детям грудного возраста с подозрением на аллергию должна быть назначена смесь на основе высокогидролизированных белков.
- Детям с АД не рекомендуются смеси на основе частично гидролизованного белка или из молока других животных (козьего, овечьего). Козье молоко не должно применяться в элиминационной диете, т.к. оно неадекватно по пищевым ингредиентам и дает 95 % перекрестных реакций с коровьим молоком.
- Соевые смеси не должны применяться у детей до 10 мес. ввиду высокого содержания фитоэстрогенов. Кроме того, считается, что аллергия к арахису развивается чаще при использовании в питании сои.

Более точно выявить пищевые аллергены и определить элиминационную стратегию возможно методами аллергологического обследования. «Золотым стандартом» для выявления пищевой гиперчувствительности остаётся провокационный пищевой тест. Доказана высокая чувствительность (90-95 %) кожного прик-теста для выявления аллергической реакции немедленного типа. Чувствительность определения специфического IgE также высокая и составляет 83-100 % (для антигенов молока и яиц), 94-97 % (для антигенов пшеницы, сои, рыбы, арахиса). Патч - тест выявляет немедленную и замедленную аллергические реакции. Тест высоко специфичен для аллергенов молока, яйца, арахиса и сои - 81-96 %; специфичность при определении других пищевых аллергенов варьирует от 35 % до 94 %.

В Украине при назначении элиминационной диеты педиатры часто рекомендуют исключить сахар. Теоретически углеводы не являются «полноценными» аллергенами, они не вызывают классическую аллергическую реакцию. Однако в исследованиях не было выявлено разницы в тяжести обострений при оценке по шкале SCORAD у больных при исключении сахара из диеты.

С высоким уровнем доказательности показано, что мероприятия по элиминации домашней пыли имеют позитивное влияние на тяжесть болезни.

Остается нерешенным и требует дальнейшего изучения вопрос относительно домашних животных – требуется ли немедленная их элиминация? В каком возрасте и как формируются аллергия и толерантность к домашним животным? Клинические наблюдения свидетельствуют формирование толерантности к домашнему животному в раннем детстве и потерю этой толерантности в тинэйджерский период, когда подростки уходят из дома. Рекомендовать удаление животных из дома не всегда оправдано, так как дети выбирают домашнее животное одним из трех важнейших факторов, влияющих на их психологический дистресс.

В лечении АД ведущее значение имеет **наружная терапия.**

Эмолиенты (смягчающие средства).

Кожа больных АД характеризуется снижением барьерных свойств, обусловленным наличием генетического дефекта в строении белка филаггрина, обеспечивающего связь между эпителиоцитами. Поэтому больные с АД нуждаются в особом уходе за кожей. Для устранения сухости кожи рекомендуются ежедневные купания. Кроме гидратации кожи, купание, душ уменьшают колонизацию кожи стафилококком. Оптимальным является 20 мин. купание в ванной или под душем прохладной дехлорированной водой. При купании нельзя пользоваться мочалками, растирать кожу. Рекомендуется использование масел - неароматизированных! - наносятся непосредственно на кожу под душем или добавляются в воду. Необходимо применение лечебных шампуней или мыла с нейтральным рН. После купания кожу необходимо промокнуть и нанести смягчающие и увлажняющие средства на влажную кожу. Наносить крем/мазь в течение дня нужно настолько часто, насколько это необходимо. Кремы/мази наносят как для создания окклюзионного эффекта и предотвращения потери воды, так и в качестве источника липидов, необходимых для формирования межклеточных соединений между кератиноцитами. Созданы новые поколения наружных средств для постоянного применения. Среди них - препараты, содержащие в своей основе липиды, керамиды, незаменимые жирные кислоты, олеосомы. При сквамозных формах АД, выраженной сухости целесообразно применять кремы с мочевиной (типа «Топикрем», Франция).

Оценка базисной терапии АД на практике позволили выявить две типичные ошибки при ведении больных. Первая - попытка заменить специализированные лечебные линии детским кремом. Делается это с благой целью – уменьшить бремя материальных затрат (довольно значительных!), а получается - как всегда... Вторая ошибка – очень малое количество применяемых эмолиентов. Установлено, что приблизительная потребность в эмолиентах у детей с АД – до 581 г./нед.

Применение эмолиентов также важно при проведении наружной терапии топическими кортикостериодами (ТКС), учитывая наличие стероид-спаринг эффекта – возможности уменьшение дозы кортикостероидов на фоне применения эмолиентов. В исследовании M.J. Cork, 1998 (Германия) изучалась эффективность четырех различных алгоритмов наружной терапии ТКС (n = 44):

1. применение fluprednidene 21 acetate 2 раза в день без эмолиентов;
2. кортикостероид - в 1-ый и 3-ий дни, во второй день- эмолиент;
3. кортикостероид в 1-ый и 4-ый дни, во 2-ой и 3-ий – эмолиент;
4. кортикостероид в 1-ый и 5-ый дни, со 2-го по 4-ый дни – эмолиент.

Через 3 недели констатируется отсутствие достоверной разницы в клинических проявлениях АД в группах, но при этом в четвертой группе было использовано гормона на 75% меньше, чем в первой. Таким образом,

применение непарфюмированных эмолиентов ежедневно в большом количестве (до 250-500 г/неделю) является необходимым условием для успешной терапии АД.

Топические кортикостероиды

ТКС остаются «стандартом» терапии АД – они обладают выраженным противовоспалительным действием. В зависимости от вазоконстрикторного эффекта все ТКС по активности делятся на 4 класса. Активность ТКС зависит не только от формулы, концентрации активного вещества, но и от основы – так, ТКС в форме мази считается более активным, чем в форме эмульсии. Эффективность ТКС доказана во многих РКИ и не у кого не вызывает сомнения, но остается дискуссионным вопрос – с какого класса активности ТКС целесообразно начинать лечение? Какой алгоритм предпочтителен – «stepup» или «stepdown»? В Украине нет консенсуса по этой проблеме. Нам более импонирует алгоритм «stepup», т.е. начало терапии с применения ТКС слабой активности - для аргументации приводим некоторые данные по побочным эффектам ТКС.

В двух перекрестных исследованиях было изучено влияние ТКС на кору надпочечников у детей, которые с раннего детства длительно применяли ТКС. В первое исследование были включены дети, которые получали только мазь гидрокортизона 1%, а во второе – дети, которые применяли ТКС разной активности. У всех детей первой группы и у детей второй группы, которые получали ТКС слабой и средней активности, уровень кортизола в плазме крови после стимуляции низкими дозами адренокортикотропным гормоном (АКТГ) не отличался от контроля. У 4 детей из второго исследования, которые получали ТКС высокой и очень высокой активности, ответ на АКТГ был нарушен. Таким образом, ТКС высокой и очень высокой активности могут вызывать супрессию коры надпочечников, но остаётся нерешенным вопрос - какое количество и какая длительность применения препаратов являются безопасными.

В Великобритании в «Руководстве по лечению атопической экземы у детей от рождения до 12 лет» (декабрь 1997), созданном Национальным центром здоровья матери и ребенка Великобритании на основе принципов доказательной медицины, указаны следующие рекомендации по применению ТКС:

- ТКС различной активности следует применять в соответствии с тяжестью поражения кожи: слабые – при легкой степени, средней – при среднетяжелом и высокой активности – при тяжелом поражении. При этом на различных участках тела у одного больного могут применяться ТКС разной активности.
- На лице и шее разрешено применение слабых ТКС. Только при наличии обострения тяжелой степени могут применяться ТКС умеренной активности на протяжении 3-5 дней. В аксилярной и

паховых областях разрешено применение ТКС умеренной и сильной активности только в течение короткого периода времени (7-14 дней).

- Если слабые и умеренные ТКС не вызвали улучшение состояния кожи в течение 7-14 дней, должна быть исключена бактериальная и вирусная инфекция.
- Сильные ТКС запрещены к применению у детей до 12 мес. (только по назначению дерматолога), а после 12 мес. должны применяться как можно реже (максимальный срок – 14 дней). Запрещено применение очень сильных ТКС у детей без консультации дерматолога.
- Лечение сильными ТКС короткий период так же эффективно, как продолжительное лечение слабыми ТКС.

Таким образом, отношение к ТКС сильной активности достаточно осторожное и, по- видимому, пришло время и в Украине выработать определенные подходы к назначению ТКС разной активности.

Из бесспорных положений при применении ТКС необходимо учитывать следующее:

- Аппликации ТКС должны быть прописаны с частотой не более 1-2 раза/ сутки.
- Необходимо чередовать ТКС различных химических соединений с учетом их активности для предупреждения развития тахифилаксии.
- Запрещено разбавлять или смешивать ТКС – это меняет их структуру и адсорбционные характеристики. Должен быть интервал несколько минут между нанесением ТКС и эмолиентов.
- Для снижения риска осложнений рекомендуется применять современные технологии аппликаций ГКС:

- **Тандем-терапию** – нанесение один раз в сутки стероидного препарата, второй раз – индифферентной мази.
- **Ступенчатое лечение** – нанесение препарата по очереди на разные участки.
- **Штриховой метод** – используется при больших участках поражения.

Из новых технологий, которые применяются в Европе, необходимо отметить «weekend therapy» - у детей с неконтролируемым АД (более 2-3 обострений в месяц) рекомендовано наносить ТКС два последовательных дня в неделю профилактически. В Украине профилактическое применение ТКС запрещено.

Кромоны.

В Украине кромоны для наружного применения не зарегистрированы, но уж больно драматична судьба кромонов в истории лечения аллергических заболеваний, чтобы не остановиться на интересном факте. В Великобритании есть препарат «Алтодерм» - лосьон кромогликата натрия 4%. В двойном слепом рандомизированном плацебо-

контролируемом исследовании была изучена эффективность лосьона sodium cromoglicate 4% у 114 детей в возрасте 2-12 лет. Через 12 нед. отмечено снижение индекса SCORAD на 36 % и 20 % в основной и контрольной группах соответственно, а общее количество детей, у которых достигнуто снижение индекса SCORAD на 25 % и более составило 50 % и 30 % в основной и контрольной группах соответственно. Таким образом, доказательство эффективности кромогликата натрия при лечении АД соответствует наиболее высокому уровню доказательности.

Повреждение кожного барьера вследствие воспаления и расчесов является причиной массивной колонизации *Staphylococcus Aureus* (*S. Aureus*), который составляет 90 % общей аэробной микробной флоры у больных АД (в сравнении с 30 % - у здоровых). Причем, массивная колонизация отмечена у больных даже при неповрежденной коже, а плотность *S. Aureus* имеет тенденцию к повышению при увеличении тяжести болезни. Грибковые инфекции (чаще *Candida spp.* и *Rhodotorula spp.*) встречаются у 40 % больных АД. *Pityrosporum ovale* и *tinea* встречаются не чаще, чем в среднем в популяции. Лечение осложненного инфицированием АД предполагает использование системных антибиотиков, местных антибактериальных и антисептических средств. Для аргументированного выбора антибактериальной терапии необходимо использовать локальный паттерн чувствительности микрофлоры к антибиотикам.

Антигистаминные препараты

Антигистаминные препараты (АГП) включены в протоколы лечения АД у детей. Длительное рутинное назначение антигистаминных препаратов при менеджменте АД у детей является нецелесообразным. Для аргументации приводим результаты двух РКИ, посвященных данной проблеме.

Первое - двойное слепое РКИ «The Early Treatment of the Atopic Child» (ЕТАС), в котором изучалось профилактическое применение цетиризина на протяжении 18 мес. у детей раннего возраста (12-24 мес.) с АД ($n = 795$). Было доказано, что через 18 мес. лечения цетиризином не отмечено разницы в частоте развития БА – она сформировалась у 38 % детей. Не было достоверных различий в частоте и длительности применения топических препаратов (в т.ч. ТКС, нестероидных противовоспалительных средств, антибиотиков, антисептиков, эмолиентов), системных антибиотиков у пациентов основной и контрольной групп. Что же дало пациентам длительный прием цетиризина? У этих пациентов отмечено меньше эпизодов крапивницы (5,8 % в сравнении с 16,2 % в группе плацебо; $P < 0,001$), меньшая потребность в других антигистаминных препаратах (18,6 % в сравнении с 24,9 %; $P = 0,03$) и меньшая общая продолжительность применения антигистаминных препаратов (3,4 % в сравнении с 4,4 %; $P = 0,035$). Также

среди пациентов со среднетяжелым и тяжелым (SCORAD >25) течением АД (в исследование было включено 44 % таких пациентов) на фоне приема цетиризина отмечено снижение количества дней применения ТКС средней и сильной активности (25,8 % в сравнении с 35,1 %, что составило 51 день за весь период лечения; $P = 0,014$). Общая динамика тяжести дерматита не отличалась в группах цетиризина и плацебо (снижение SCORAD на 39 % и 37 % соответственно). Исследование продемонстрировало высокую безопасность цетиризина – частота побочных эффектов составила 9,3 % и 13,6 % ($P = 0,053$), госпитализаций – 9 % и 11,8 % ($P = 0,189$) в основной и контрольной группах соответственно, ЭКГ и лабораторные тесты были в пределах нормы. Оценка поведения, психомоторного развития по шкале McCarthy (изучена у 41 % и 20 % детей в основной и плацебо группах) не выявила достоверных различий между группами.

Другое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое в параллельных группах исследование «Ранняя профилактика астмы у детей с атопией» (Early Prevention of Asthma in Atopic Children Study) также не выявило преимуществ длительного применения левоцетиризина. В исследовании приняли участие 2500 детей Европы, Южной Африки и Австралии в возрасте 1-2 года. Пациенты принимали левоцетиризин в течение 3 лет, но БА сформировалась у 40 % детей как в основной, так и в плацебо-группе.

В терапии АД преимущественно должны применяться антигистаминные препараты 2-го поколения (как более безопасные), но при наличии выраженного зуда, беспокойства, нарушения сна у ребенка патогенетически оправдано и назначения короткими курсами препаратов 1-го поколения, обладающих седативным эффектом.

Доказательство эффективности других групп препаратов в лечении АД у детей (сорбентов, биопрепаратов, гепатопротекторов, витаминов) соответствует 3 уровню доказательности в соответствии с принципами доказательной медицины, следовательно, их применение является дискуссионным.

Терапия резерва

К терапии резерва относят фототерапию, системные кортикостероиды, цитостатики, иммунотерапию. Данную терапию могут применять только в специализированных отделениях узкие специалисты.

Образовательные программы

Необходимым условием успешной терапии АД являются образовательные программы – доказательство их эффективности соответствует самому высокому уровню. Наиболее эффективной является **когнитивная поведенческая терапия**, целью которой является прерывание зуда – расчесывающего цикла путем изменения привычек больного, коррекции поведения, обучения релаксации. Самое большое РКИ по изучению эффективности образовательных программ при АД выполнено в Германии (D. Staab, 2006). В исследование были включены

992 ребенка в возрасте от 3 мес. до 18 лет. Образовательная программа зависила от возраста пациентов, включала вопросы ухода, питания, психологической поддержки, проводилась в течение 6 недель в виде 2-часовых занятий 1 раз/нед. мультипрофессиональной командой. Исследование завершило 83 % детей. При оценке результативности программ через 1 год выявлено значительное улучшение как по динамике тяжести согласно шкале SCORAD, так и по оценкам родителей и пациентов, получивших образовательную программу. В Украине недостаточно развито подобное направление – в лучшем случае образовательные программы по АД включают в себя информационные сообщения в рамках астма-школы или аллерго-школы. Более тесное сотрудничество с психоневрологом, внедрение когнитивной поведенческой терапии – в этом мы видим резерв к повышению эффективности лечения АД в Украине.

Прогноз

С возрастом частота АД уменьшается. В систематическом обзоре H. Williams, 2000, включающем 25 исследований, выполненных в 1930-1997 годах, 22 из которых включало детей в возрасте до 12 лет, показано, что за 10 лет у 50-70% больных отмечено выздоровление.

Исследователи Германии (S. Illi, 2004) проследили развитие АД у детей от рождения до 7 - летнего возраста (n = 192). Среди пациентов, у которых АД развился до 2 лет, у 43 % отмечена стойкая ремиссия к 3 годам, у 38 % имело место интермиттирующее течение АД, у 19 % обострение АД отмечались ежегодно до 7 лет. Не было разницы в прогнозе у детей, у которых АД развился на 1-ом и 2-ом годах жизни, но прогноз был хуже в 5,9 раз у тех пациентов, кто имел выраженный зуд в возрасте до 2 лет.

Выводы

Выполнение рекомендаций, представленных в статье, поможет избежать полипрагмазии и повысить качество оказания медицинской помощи детям с АД в Украине.

ФУНКЦІОНАЛЬНЕ ХАРЧУВАННЯ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

О.Г. Шадрін, Р.В. Марушко

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Загальновизнано, що найбільш важливим періодом життя дитини є її перші роки, а оптимальне та збалансоване харчування в цей період забезпечує повноцінне зростання і розвиток дітей та є основним фактором становлення здоров'я в наступні періоди життя.

В той же час численні дослідження переконливо показують, що в останнє століття відбулися суттєві зміни в якості харчування сучасної людини, до яких відносяться:

- різке збільшення споживання рафінованих продуктів харчування;
- зміни складу та співвідношення у харчуванні компонентів їжі, які беруть участь в забезпеченні організму пластичними та регуляторними речовинами;
- розвиток дефіциту тих чи інших важливих харчових сполук, якому сприяє виснаження ґрунтів;
- використання термічної обробки харчових продуктів та високих гігієнічних вимог до приготування їжі;
- вплив антимікробних препаратів, консервантів, ксенобіотиків які надходять до організму людини з продуктами харчування, і таке інше.

Недостатнє надходження багатьох мікронутрієнтів, яке спостерігається в раціонах харчування, безпосередньо впливає на стан здоров'я та розвиток дітей.

У дітей раннього віку є особливості розвитку дефіциту мікронутрієнтів, організм яких як в пренатальному періоді, так і в перші місяці життя залежить від особливостей харчування жінки. Дефіцитне харчування вагітної сприяє зниженню накопичення плодом депо важливих есенціальних нутрієнтів, які необхідні після народження, а грудне молоко, якість якого залежить від раціону харчування матері, може підтримувати недостатність цих нутрієнтів.

Незважаючи на досягнуті в останні роки успіхи у підвищенні рівня природного вигодовування, значна частина дитячого населення отримує грудне молоко тільки в перші місяці життя, лише невелика частина дітей вигодовується до 12 місяців. Після 1-го року діти переходять на «тверду» їжу, такий перехід часто не співпадає з фізіологічними можливостями засвоєння харчових нутрієнтів, а також потреб зростаючого організму дитини.

Згідно з концепцією метаболічного програмування, оптимальне харчове забезпечення як внутрішньоутробно, так і у ранньому віці суттєво впливає на фізичний розвиток та зростання дитини, розвиток та тяжкість

перебігу захворювань, має вирішальний вплив на тривалість життя та активну діяльність людини.

Тому на сучасному етапі важливим є корекція раціонів харчування, яка передбачає зменшення або ліквідацію дефіциту есенціальних мікронутрієнтів.

Важливим досягненням останніх років у цьому напрямку є розробка та поступове втілення концепції «функціональне харчування», визначення якого запропоновано японськими вченими в 1989 році.

Функціональне харчування – використання препаратів, біологічно активних добавок до їжі та продуктів харчування, які забезпечують організм не стільки енергетичним і пластичним матеріалом, скільки контролюють та модулюють певні фізіологічні та біохімічні функції, реакції поведінки, сприяють підтримці здоров'я, знижують ризик виникнення захворювань та прискорюють процес видужання.

Визнано, що первинним механізмом позитивного ефекту продуктів функціонального харчування на організм, його тканини, системи, органи та їх функції є оптимізація мікроекологічного статусу шлунково-кишкового тракту. А зміни всіх інших фізіологічних функцій та біохімічних реакцій організму є вторинним ефектом реакцій, які здійснюються у відповідь на дію активного компоненту продуктів функціонального харчування.

В сучасних умовах одним із найбільш розповсюджених патологічних станів у дітей є порушення складу та функцій мікрофлори кишечника, які виникають під впливом різних несприятливих факторів. У дітей раннього віку дисбіотичні порушення виникають частіше, ніж у дорослих, що визначається морфо-функціональною незрілістю шлунково-кишкового тракту в цей віковий період. Існує точка зору, що тяжкі клінічно значимі форми дисбіотичних порушень у перші роки життя можна розцінювати як передумови для розвитку запальних захворювань кишечника. За нашими даними у 69,0 % дітей причиною колітів є потенційно-патогенна мікрофлора та її асоціації.

Екопатогенні фактори (лікарські препарати, дисбаланс складу харчового раціону, функціональні порушення органів і систем, і т. і.) ініціюють механізми, які сприяють експресії генетично детермінованих атипових мікроорганізмів, підвищують рівень мутацій, ведуть до виникнення мікроекологічного дисбалансу або дизбіозу. Зміни складу мікробіоценозів сприяють розвитку патологічних порушень та захворювань у дитячому віці.

До основних категорій продуктів функціонального харчування відносяться вітаміни та провітаміни, омега-3 довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти (ДЛ ПНЖК), мінеральні речовини та мікроелементи, деякі амінокислоти, пробіотики, полі-, олігосахариди та харчові волокна.

Значного розвитку сьогодні набули такі напрямки функціонального харчування як збагачення продуктів харчування про-, пребіотиками та омега-3 ДЛ ПНЖК, особливо це важливо у ранньому дитячому віці.

Пробіотики - категорія продуктів функціонального харчування на основі мікроорганізмів, які забезпечують позитивні ефекти на фізіологічні та імунні реакції організму людини через оптимізацію мікробної екології.

За останні роки розроблена значна кількість пробіотичних препаратів, які використовуються як біологічно активні добавки або продукти функціонального харчування для профілактики та лікування захворювань з порушеннями нормальної мікрофлори шлунково-кишкового тракту.

Різниця між ними полягає в тому, що концентрація діючої речовини в препаратах та біологічно активних добавках значно перевищує фізіологічні, тому вони зазвичай призначаються протягом певного часу. В продуктах функціонального харчування концентрації пробіотиків близькі до фізіологічних, тому такі продукти можуть застосовуватись невизначено довго. Вважають, що харчовий продукт може бути віднесений до розряду продуктів функціонального харчування, якщо вміст у ньому певного функціонального інгредієнта становить не менше 30% добової потреби в цьому нутрієнті.

Найбільш часто для виготовлення пробіотиків на основі живих мікроорганізмів використовують такі види мікроорганізмів: *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. fermentum*, *L. lactis*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*, *L. plantarum*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Propionibacterium acnes*, *Saccharomyces boulardii*, *Streptococcus cremoris*, *S. lactis*, *S. salivarius subsp. thermophilus*, *Clostridium butyricum*.

У залежності від природи складових компонентів і форми використання, виділяють такі основні групи препаратів, біологічно активних добавок і продуктів функціонального харчування на основі мікроорганізмів:

- Пробіотики, що містять живі мікроорганізми (монокультури або їх комплекси);
- Пробіотики, що містять структурні компоненти мікроорганізмів - представників нормальної мікрофлори або їх метаболіти;
- Пробіотики мікробного або іншого походження, що стимулюють зростання і активність біфідобактерій і лактобацил - представників нормальної мікрофлори;
- Пробіотики, що представляють собою комплекс живих мікроорганізмів, їх структурних компонентів і метаболітів у різних поєднаннях і з'єднань, що стимулюють ріст представників нормальної мікрофлори;

- Пробиотики на основі генно - інженерних штамів мікроорганізмів, їх структурних компонентів і метаболітів із заданими характеристиками;
- Продукти функціонального харчування на основі живих мікроорганізмів, їх метаболітів, інших сполук мікробного, рослинного або тваринного походження, що здатні підтримувати і відновлювати здоров'я через корекцію мікробної екології організму хазяїна

До клінічно значимих ефектів пробіотиків відносять пригнічення росту потенційно шкідливих мікроорганізмів в результаті продукції антимікробних субстанцій, конкуренція з ними за рецептори адгезії та харчових речовин, активізація імунно-компетентних клітин та стимуляція імунітету; стимуляція росту представників індигенної флори за рахунок продукції вітамінів та інших стимулюючих факторів; становлення та оптимізація функціонування біологічної захисної плівки слизового прошарку ШКТ; вплив компонентів мікробних клітин або їх метаболітів на ферментативні та інші клітинні реакції органів і тканин організму.

Таким чином, пробіотичну мікрофлору можна розцінювати як біокатализатор багатьох життєво важливих процесів в організмі людини, які здійснюються через вплив на функцію кишечника.

Пробиотики знайшли своє раціональне застосування як такі, що стимулюють механізми імунобіологічної реактивності, використовуються в монотерапії або комплексній терапії низки інфекційних і соматичних захворювань, які супроводжуються мікроекологічними порушеннями. Виключне значення пробиотики мають при використанні в профілактиці первинних мікроекологічних порушень у новонароджених та дітей раннього віку, для попередження негативних ефектів антибактеріальної терапії, для попередження дисбактеріозів та асоційованих з ними захворювань, попередження рецидивів багатьох захворювань.

Пробиотики позитивно впливають як на організм у цілому, так і на окремі органи та системи, є безпечними для організму, не мають негативних вторинних ефектів.

Крім пробіотиків, все більш широке поширення знаходять харчові речовини, дія яких спрямована на регуляцію фізіологічних функцій та біохімічних реакцій макроорганізму, харчові нутрієнти, які створюють оптимальні умови для життєдіяльності нормальної мікрофлори шлунково-кишкового тракту, мають біфідогенні властивості. До цієї групи відносяться харчові волокна та їх компоненти, як тваринного, так і рослинного походження (неперетравлювані вуглеводи, полі-, олігосахариди, серед яких галакто- і фруктоолігосахариди та інші).

Ці нутрієнти використовуються як самостійно, так і входять до складу продуктів функціонального харчування, інколи в комплексі з різними категоріями пробіотиків, що забезпечує симбіотичні властивості молочних сумішей, які наближаються до властивостей грудного молока.

Це сприяє формуванню нормальної кишкової мікрофлори у дітей раннього віку і, відповідно, повноцінного захисного бар'єру слизової оболонки кишечника, а також модуляції захисних механізмів організму.

В теперішній час все більше даних свідчать про те, що в раціонах харчування сучасної людини відзначається дефіцит харчової волокон у всіх вікових групах.

Цінність неперетравлюваних вуглеводів, які раніше розглядалися як «непотрібний баласт» їжі, визначається тим, що вони вкрай необхідні для життєдіяльності нормальноого мікробіоценозу кишечника, його мікробного метаболізму. Не підлягаючи гідролізу власними ферментними системами і не всмоктуючись у тонкій кишці, неперетравлювані вуглеводи надходять в нижні відділи шлунково-кишкового тракту, де утилізуються мікрофлорою.

Харчовим волокнам притаманні численні фізіологічні ефекти, що визначає їхнє значення для нормального функціонування організму:

- вибірково стимулюють ріст і метаболізм мікроорганізмів, що мешкають в товстій кишці, забезпечуючи нормальний склад кишкового мікробіоценозу;
- утримують воду, впливаючи тим самим на осмотичний тиск у порожнині шлунково-кишкового тракту, електролітний склад кишкового вмісту і масу фекалій, збільшуючи їх обсяг і вагу, стимулюючи моторику шлунково-кишкового тракту;
- мають високу адсорбційну здатність, чим пояснюється їхня детоксикаційна дія;
- є важливими регуляторами складу кишкової мікрофлори;
- забезпечують товстий кишечник енергетичним і пластичним матеріалом;
- беруть участь у метаболічних процесах слизової товстого кишечника за рахунок утворення коротколанцюгових жирних кислот.

Таким чином, неперетравлювані вуглеводи створюють оптимальні умови для нормального функціонування епітеліоцитів, сприяють активізації росту і життєдіяльності власної корисної мікрофлори, забезпечують фізіологічні процеси в товстій кишці і її нормальну моторику. Крім того, вони є необхідним структурним матеріалом для створення захисного муцинового прошарку слизової кишечника, від стану якої залежить ефективність адгезії і активна життєдіяльність симбіонтної мікрофлори.

У ранньому віці найважливішим джерелом компонентів харчової клітковини є грудне молоко. Однією з важливих особливостей грудного молока є те, що воно має виражені біфідогенні властивості. Це забезпечується за рахунок присутності олігосахаридів, зокрема галактоолігосахаридів, які виявляються виключно в жіночому молоці. Кількість олігосахаридів у зрілому жіночому молоці становить 10 -12 г / л, ще більше в молозиві - 20-22 г / л. Це другий за рівнем змісту вуглевод в

жіночому молоці після лактози і становить 16 - 32% від загального її змісту. Слід зазначити, що в коров'ячому молоці олігосахариди присутні в дуже малих концентраціях.

Перехід на штучне вигодовування різко обриває формування фізіологічного бар'єру кишечника, порушується його антимікробна, протиалергенна та імунна захисна функція. Контамінація потенційно-патогенною і, особливо, патогенною мікробною флорою змінює мікробіологічний баланс кишечника. Зменшення надходження грудного молока негативно впливає на середовище в товстому кишечнику, порушується його нормальне функціонування, тобто, формується преморбідний фон для розвитку захворювань шлунково-кишкового тракту.

Педіатрична література має вже достатньо переконливих даних щодо клінічної ефективності адаптованих молочних сумішей з додаванням полі- та олігосахаридів. Ці дані свідчать про виражений біфідогенний вплив на мікробіоценоз і моторну функцію кишечника, а також позитивний вплив на стан здоров'я дітей. Всі ці суміші в першу чергу розраховані для використання у харчуванні дітей грудного віку, що в силу ряду причин були переведені на штучне вигодовування.

Одним із важливих представників полісахаридів, які використовуються як харчові домішки в молочних сумішах для харчування дітей перших років життя, є інулін. Інулін, який відноситься до фруктозополісахаридів, у великих кількостях присутній в артишоку, бульбах і коренях жоржин і кульбаб (в грудному молоці переважно містяться галактоолісахариди). Джерелом інуліну в деяких молочних сумішах є корінь цикорію.

Інулін також, як і інші полісахариди, не піддається ферментному впливу у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту і в незмінному вигляді досягає товстого кишечника. Як субстрат анаеробної сахаролітичної мікрофлори, інулін утилізується біфідо- і лактобактеріями і активно стимулює їх зростання, тобто має виражені пребіотичні властивості. Крім цього, інулін підвищує всмоктування кальцію і впливає на метаболізм ліпідів.

В експериментальній роботі на тваринах показано, що дієта, збагачена інуліном сприяє збільшенню мікробної маси в товстій кишці, зниженню рН кишкового вмісту, збільшенню числа лактобактерій та зниженню коліформних мікроорганізмів.

Цікавим є імуномодулюючий ефект інуліну, що було показано як в експериментальних роботах, так і в клінічних дослідженнях. Механізм цієї дії пов'язаний як з позитивним впливом на склад кишкової мікробної флори та підвищенням її імуномодулюючої ролі, так і з нормалізацією продукції мікрофлорою коротколанцюгових жирних кислот, які активно беруть участь у регуляції імунної відповіді.

Серед продуктів функціонального харчування звертають увагу ті, що містять галактоолігосахариди та фруктоолігосахариди. Не дивлячись на те,

що ці олігосахариди не ідентичні олігосахаридам грудного молока, використання цієї комбінації пребіотиків в адаптованих молочних сумішах сприяє стабілізації кишкової мікрофлори, відновленню видового складу біфідобактерій, який схожий із виявленим у дітей на грудному вигодовуванні.

Отже, використання харчових волокон або їх компонентів слід визначити як найбільш фізіологічний підхід до профілактики розвитку патології шлунково-кишкового тракту, особливо у дітей раннього віку, так і лікуванню функціональних та запальних захворювань травної та інших систем. Подолання дефіциту пребіотиків шляхом збагачення раціонів харчування, особливо дитячого населення, є необхідним фактором формування та підтримки здоров'я.

В ранньому віці велике значення має достатнє надходження з їжею есенціальних мікронутрієнтів, які не синтезуються в організмі людини. До таких есенціальних нутрієнтів відносяться довго ланцюгові поліненасичені жирні кислоти (ДЛ ПНЖК), які відносяться до продуктів функціонального харчування. В останні роки значна увага приділяється використанню цих мікронутрієнтів.

У сучасний період, погіршення екологічної ситуації навколишнього середовища, проблеми порушення харчування та їх наслідки для дитячого організму набувають більшої актуальності. Це у першу чергу стосується існуючого харчового дисбалансу багатьох есенціальних мікронутрієнтів, зокрема, продуктів ліпідного походження, до яких в першу чергу відносять довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти (ДЛ ПНЖК). Вивчення біологічної ролі цих жирних кислот є новим напрямком наукових досліджень в останні роки.

Відомо, що на сьогодні в раціонах харчування населення, яка проживає на континентальній частині, відмічається дисбаланс омега-6 та омега-3 ПНЖК, співвідношення яких складає 25-50 до 1, у той час як рекомендації комісії Codex Alimentarius, Європейського товариства педіатрії, гастроентерології і харчування і питання (ESPGAN) та директиви країн Європейського Союзу 1991 и 1996 рекомендують споживання цих кислот у співвідношенні 5-10 до 1.

Омега-3 ПНЖК, які вкрай необхідні для розвитку дитячого організму є структурними компонентами біологічних мембран клітин, які безпосередньо впливають на плинність ліпідного прошарку та проникність мембран, активність ферментів, які зв'язані з мембранами, функціонування мембранних рецепторів та розпізнавання антигенів, електрофізіологічні властивості мембран.

Відомо, що активний розвиток мозку немовляти починається в III триместрі вагітності і зберігається перші 3 роки життя дитини. У цей період активно протікають процеси мієлінізації нервових волокон. Найважливішим структурним компонентом клітинних мембран мозку і сітківки є докозагексаєнова кислота, сімейства омега-3 ДЛ ПНЖК.

Дефіцит докозагексаєнової кислоти порушує функціональний стан клітин, змінює їх фізіологічні властивості і роботу синапсів. Затримка процесів мієлінізації нервової тканини у дітей раннього віку веде до негативних наслідків розвитку нервової системи, зору, імунної реактивності, є причиною формування вегетативно-вісцеральних дисфункцій, які ведуть до порушення вегетативної нервової регуляції шлунково-кишкового тракту з розвитком функціональних порушень.

Достатній вміст омега-3 ДЛПНЖК, основними представниками яких є альфа-ліноленова, ейкозапентаєнова та докозагексаєнова кислоти, в мембранах ентероцитів та імунокомпетентних клітин кишечника створює сприятливі умови для їх функціонування, позитивно впливає на всі мембранні структури, в тому числі сигнальні рецептори.

Останні роки все більше даних свідчать про те, що зміни в імунній системі в значній мірі пов'язані з мутацією рецепторів, що веде до порушення становлення імунного гомеостазу і оптимізації вторинних імунних реакцій. Більшість рецепторів імунної системи знаходиться в мембранах епітеліальних клітин кишечника, у зв'язку з цим їх функціонування залежить від стану ліпідного прошарку мембран. Порушення функції мембран веде до зниження експресії основних рецепторів інативного імунітету, серед яких слід виділити PRR (pattern-recognition receptors, сигнальних TLR (toll like receptors) та NOD (nucleotide-binding oligomerization domain), які відносяться до першої ланки захисних сил організму.

Відомо, що в реалізації імунних механізмів на рівні шлунково-кишкового тракту беруть участь нормальна мікрофлора та лімфоїдна тканина, асоційована із слизовою оболонкою кишечника. Важливу роль відіграють цитокіни, які здійснюють функцію міжклітинного взаємозв'язку.

Цитокіни є продуктами, які утворюються в реакціях перекисного окислення з ДЛ ПНЖК. З арахідонові кислоти (омега-6 ДЛ ПНЖК) синтезуються так звані «прозапальні» інтерлейкіни, тоді як переважно ейкозапентаєнова кислота (омега-3 ДЛ ПНЖК) є джерелом інтерлейкинів, які мають менш агресивні прозапальні властивості.

Синтез омега-3 та омега-6 ДЛ ПНЖК з їх попередників (альфа-ліноленової та лінолевої кислоти) відбувається з використанням тієї ж самої ферментної ланки, тому переважне надходження омега-6 ДЛ ПНЖК пригнічує синтез омега-3 ДЛ ПНЖК. Це стосується як докозагексаєнової, так і ейкозапентаєнової кислоти. З зв'язку з цим, оптимальне співвідношення омега-6 і омега-3 і жирних кислот в раціонах харчування вкрай необхідно для підтримки балансу імунних процесів в організмі.

Дефіцит омега-3 довголанцюгових ПНЖК в організмі дитини в першу чергу впливає на зниження функціональної активності мембран клітин, у тому числі епітеліоцитів та імунних клітин кишечника. Зважаючи на те, що більшість рецепторів імунної системи знаходиться в мембранах

епітеліальних клітин кишечника, їх функціонування залежить від стану ліпідного прошарку мембран, а порушення функції мембран веде до зниження експресії основних рецепторів місцевого імунітету.

З іншого боку, порушення структури мембран клітин та їх компонентів знижує енергетичний обмін та метаболічні процеси. В цих умовах порушується синтез деяких важливих речовин, зокрема відмічається недостатній синтез муцинів, які є необхідним структурним матеріалом для слизової ШКТ. Від особливостей формування захисного муцинового прошарку залежить ефективність адгезії і активна життєдіяльність симбіотної мікрофлори.

Наукові дані свідчать, що при недостатньому надходженні до організму омега-3 ДЛ ПНЖК значно зростає ризик розвитку захворювань шлунково-кишкового тракту, зокрема, підвищується рівень захворюваності функціональними та запальними захворюваннями кишечника.

Останнім часом відзначається тенденція до створення адаптованих молочних продуктів дитячого харчування, склад яких збагачується продуктами функціонального харчування. Вони також забезпечують значну частину потреб у важливих харчових есенціальних речовинах.

Оптимізація жирнокислотного складу адаптованих молочних сумішей досягається заміною молочного жиру коров'ячого молока рослинними оліями. Рослинні олії містять есенціальні жирні кислоти - олеїнову (сімейство омега-6 ДЛ ПНЖК) і альфа-ліноленову (сімейство омега-3 ДЛ ПНЖК), які не синтезуються в організмі людини і повинні надходити їжею. Крім того, вони є попередниками ДЛ ПНЖК, зокрема, альфа-ліноленова кислоти є попередником докозагексаєнової та ейкозапентаєнової кислот. Коров'яче молоко практично не містить ДЛ ПНЖК.

Співвідношення омега-6 до омега-3 ПНЖК у цих сумішах оптимізовано, при цьому забезпечується максимальне наближення до грудного молока за рахунок лінолевої і альфа-ліноленової кислот. Так як рослинні олії не містять докозагексаєнової та ейкозапентаєнової кислот, останні роки жирнокислотний склад сучасних молочних сумішей додатково збагачується цими жирними кислотами.

Враховуючи наведені дані, дітям раннього віку патогенетично обґрунтованим є введення продуктів функціонального харчування. При їх комплексному застосуванні підвищується ефективність позитивного впливу їжі на організм, при цьому вони відіграють вагомий роль в процесах формування імунної системи у цьому віці.

Основними механізмами дії продуктів функціонального харчування є відновлення та підтримка оптимального складу мікрофлори та цілісності епітеліального бар'єру кишечника, на якому відбувається більшість імунних реакцій; створення оптимальних умов для функціонування імунокомпетентних клітин, асоційованих із слизовою оболонкою кишечника; регуляція функцій антиген-презентуючих клітин шляхом

зниження їх надмірної активації, забезпечення готовності імунної системи до адекватної відповіді; пригнічення прозапальної спрямованості імунних реакцій в процесі хвороби; формування імунологічної толерантності. В цих умовах відбувається повноцінне становлення як місцевого, так загального імунітету.

Оптимізація раціонів харчування за рахунок наявності в їх складі фізіологічно функціональних харчових інгредієнтів буде сприяти підтримці та поліпшенню здоров'я, зниженню ризику виникнення багатьох захворювань та патологічних станів у дітей.

КАШЕЛЬ У ДІТЕЙ: ПРОБЛЕМНО ОРІЄНТОВАНИЙ ПІДХІД В ПЕДІАТРІЇ

О.П. Волосовець

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Кашель є захисною реакцією організму, яка спрямована на звільнення повітряноносних шляхів від слизу, мокротиння, різних хімічних речовин і механічних часточок. При цьому забезпечується видалення інфекційних агентів за межі надгортанника, а сам закритий надгортанник попереджує аспірацію мікроорганізмів ротової порожнини. Як рефлексорний акт, кашель виникає при подразненні нервових закінчень язикоглоткового і блукаючого нервів в слизистій оболонці глотки, гортані, трахеї (особливо біфуркації), бронхів, може бути обумовлений подразненням рефлексогенних зон, що знаходяться зовні воздухоносних шляхів (зовнішній слуховий прохід, вісцеральна плевра).

Хоча основна фізіологічна функція кашлю захисна (відновлення прохідності дихальних шляхів і мукоциліарного кліренсу), тривалі напади кашлю за своєю суттю можуть перейти в свою протилежність й мати самостійне патологічне значення, викликаючи в організмі дитини цілу низку ускладнень. До останніх відносять розлад сну, нудоту, блювання, розтягування міжреберних м'язів, мимовільне сечовипускання, крововилив судин склер, підвищення тиску у венах великого кола кровообігу, емфізему легенів, легенеvu гіпертензію, непритомність тощо.

Зустрічаючись щоденно багато разів з проблемою кашлю, клініцист кожного разу повинен визначити, яке ж значення має цей симптом у даного пацієнта: захисне фізіологічне або патологічне, чи має він потребу у фармакологічній корекції, і які повинні бути раціональні підходи у виборі лікарських засобів.

Причин виникнення кашлю в дитячому віці досить багато, проте частіше всього він є симптомом інфекції або бронхоспазму. Головні причини гострого кашлю у дітей: інфекції, гіперреактивність бронхів, синусит, різні подразнення (наприклад, тютюновим димом), алергія, чужорідне тіло.

Головні причини хронічного кашлю у дітей (який триває понад 4 тижня): інфекції, бронхіальна астма, синусит, різні подразнення (наприклад, тютюновим димом), постінфекційний, алергія, чужорідне тіло, гастроєзофагеальний рефлюкс, психогенний або як звичка, муковісцидоз, трахеоезофагеальна фістула, трахеобронхомалія, аномалії гортані,

поліпи, параліч м'язів, що відводять голосові зв'язки, секвестрація легенів, бронхогенна кіста, судинні кільця, пухлина, ВІЛ-інфекція, синдром ціліарної дискінезії, дефіцит, Ig A, Ig G, комплементу, дефекти фагоцитозу тощо, гемосидероз легенів, побічна дія інгібіторів ангіотензінперетворюючого ферменту, подразнення зовнішнього слухового каналу. За рекомендаціями «Інтегрованого ведення хвороб дитячого віку» як сучасної стратегії ВООЗ/ЮНІСЕФ, кашель, що триває понад 3 тижня, потребує виключення туберкульозу та астми.

Важко переоцінити значення анамнезу при з'ясуванні причини кашлю - чи були переохолодження організму, контакт з інфекційними хворими, включаючи дитячі інфекції, дія тютюнового диму, чи спостерігалися сезонна алергія, реакція на запахи, контакт з домашніми тваринами тощо. Потрібно з'ясувати, з якими іншими симптомами асоціюється кашель, так, наявність лихоманки, проявів гострого риніту, ринофарингіту вказує на наявність гострої респіраторної інфекції, виражений головний біль з набряком обличчя – на прояви синусита, типовий характер мокротиння властивий бронхоектазам тощо.

Допомагає у встановленні причини кашлю його характер і час максимального прояву. Так, сухий кашель характерний для гіперреактивності бронхів або грибкового ураження респіраторного тракту, продуктивний - для пневмонії, бронхоектазів, муковісцидозу тощо, «лаючий» - для ларингіту, крупа, нападоподібний з репризами - для кашлюку, так званий «бичий» кашель - для паралічу м'язів, що відводять голосові зв'язки, бітональний - для бронхоаденіту, постійні несильні покашлювання – для застійної серцевої недостатності. Загальновідомий «wheezing» спостерігається при гіперреактивності бронхів, бронхіальній астмі.

Нічний кашель властивий гіперреактивності респіраторного тракту, переважаючий вночі і, особливо, рано вранці, - синуситам, сезонний – алергії, кашель, пов'язаний з прийманням їжі - аспірації, трахеоезофагеальній фістулі, кашель як гострий епізод – чужорідному тілу тощо.

Клінічні прояви кашлю у дітей коливаються від сильного болісного, що супроводжується блювотою, неспокоєм, порушенням сну і загального самопочуття дитини, до непомітного покашлювання, що майже не впливає на стан дитини.

Якщо вологий кашель обумовлений секретом, що накопичується в дихальних шляхах, то сухий непродуктивний кашель викликається подразненням рефлексогенних зон запаленням без значної ексудації (вірусний ларингіт, трахеїт, кашлюк, алергічні реакції, ін.), бронхоспазмом, здавленням або проростанням повітрянослуживих шляхів пухлиною, а також

подразненням рефлексогенних зон, що знаходяться зовні воздухоносних шляхів (вісцеральна плевра, зовнішній слуховий канал).

Потрібно знати можливі причини відсутності виділення мокротиння при кашлі, це - незначне утворення мокротиння, грубі порушення її фізико-хімічних властивостей (надзвичайно в'язкий секрет), різке загальне ослаблення пацієнта, а також проковтування трахеобронхіального секрету у дітей молодшого віку.

Діагностичний алгоритм при курації дитини з кашлем: вкрай ретельний збір анамнеза (кашель гострий чи хронічний, врахування віку дитини, чи пов'язано це з застудою, як часто спостерігаються інфекції, які інші симптоми є у дитини, який характер кашлю, чи відомі фактори, що сприяють кашлю, чи обтяжений алергологічний анамнез, чи є зв'язок кашлю з прийманням їжі, чи була ядуха, як розвивається дитина), проведення фізикального обстеження (загальноклінічний огляд, оцінка розвитку дитини, наявність ціанозу та блідості, частота дихання, наявність тахіпное, участь додаткових м'язів в акті дихання, наявність «wheezing», наявність алергічних проявів, інші ознаки), проведення лабораторно-інструментального дослідження за показаннями (загальноклінічний аналіз крові, рентгенографія органів грудної порожнини, лабораторні дослідження на кашлюк, віруси, хламідії, радіологічне дослідження параназальних пазух, дослідження мокроти, IgE, інші імунологічні дослідження, дослідження на муковісцидоз, пікфлоуметрія, спірографія, бронхоскопія, дослідження з барієм, інші тести).

Крім ретельного клінічного огляду педіатра або сімейного лікаря, за необхідністю, потрібно провести консультацію дитини у фтизіатра, оториноларінголога, інших спеціалістів педіатричного профілю.

Вкрай важливо з'ясувати причину кашлю, а не лікувати його як симптом! Лікування кашлю завжди слід починати з усунення його причини, метою лікаря має бути лікування основного захворювання, що призвело до кашлю, а не лише усунення кашлю.

Особливу увагу в лікуванні кашлю у дітей слід приділити попередженню необґрунтованого призначення антимікробних засобів при вірусних інфекціях та раціональному підходу до вибору лікарського засобу що впливає на кашель. Проте, за будь-яких умов необхідно надавати максимальну увагу трьом обставинам: 1) характеристиці повітря, котрим дихає дитина, 2) адекватному надходженню рідини в організм дитини протягом доби, 3) наявністю у дитини адекватного носового дихання. На це мають бути спрямовані перші рекомендації лікаря, що спостерігає дитину з кашлем.

Так, ефективність терапії значно знижується, якщо хворий дихає теплим сухим повітрям, при надлишку в ньому пилових частинок, при

контакті з будь-якими хімічними агентами. Доцільно як можна більше уваги приділяти зволоженню повітря у приміщенні, де знаходиться пацієнт. Потрібно суворо заборонити палити у приміщенні, де знаходиться дитина. На сьогоднішній день доведено, що недостатнє надходження рідини в організм істотно погіршує фізико-хімічні властивості мокротиння і зменшує ефективність лікування. Звичайно використовують оральне введення рідини (включаючи лужні мінеральні води без газу, лікувальні фіточаї, ін.), у тяжких випадках – внутрішньовенну інфузію.

Пріоритетним завданням дитячого лікаря є спостереження за прохідністю носових ходів і забезпечення адекватного дихання. Спати рекомендують з трохи піднятим головним кінцем ліжка. Батьки не повинні забороняти дитині кашляти. Лікар в доступній формі має пояснити, яку функцію щодо очищення трахеобронхіального дерева виконує кашель таким чином, щоб це стало зрозуміло як батькам, так і, при певному віці дитини, самому пацієнту.

Дитячий лікар обов'язково уважно оцінює клінічний стан дитини, розглядає потребу у госпіталізації, необхідність призначення протимікробних препаратів, враховує ступінь тяжкості та вік дитини. Стратегія «Інтегрованого ведення хвороб дитячого віку» (ВООЗ/ЮНІСЕФ) підкреслює, що жодна клінічна ознака не має краще поєднанням чутливості і специфічності для виявлення пневмонії у дітей у віці молодше 5 років, чим прискорене дихання. Порогові значення для визначення прискореного дихання залежать від віку дитини: від 2 до 12 міс. – частота дихання 50 у хвилину і більше, від 12 міс. до 5 років - частота дихання 40 у хвилину і більше.

Принциповим є питання – чи потрібний терапевтичний вплив на сам симптом кашлю, чи він є захисним. Відомо, що лікування кашлю показано лише в тих випадках, коли він порушує самопочуття і загальний стан хворого. А якщо лікування необхідне, то воно має бути максимально індивідуальним. Величезну шкоду в практиці педіатрії надають нераціональні схеми самолікування, шаблонне призначення лікарями препаратів, у тому числі і природних, без урахування значення та характеру кашлю.

Для правильного вибору протикашльового лікування необхідно, по-перше, з'ясувати діагноз захворювання, що викликало кашель; по-друге, оцінити його продуктивність, тривалість і інтенсивність, ступінь впливу на загальний стан і самопочуття хворого; оцінити характер бронхіального секрету, наявність або відсутність бронхоспазма.

Так, основне правило - відхаркувальні засоби показані при завданні очищення трахеобронхіального дерева від скупчень слизу, гною, ін., а протикашльові засоби – при тривалому сухому непродуктивному кашлі.

Терапія дитини з кашлем ґрунтується на глибокому знанні механізмів дії різноманітних препаратів, як рослинних, так і хіміотерапевтичних, а ефективність терапії полягає в пригніченні кашлю за необхідністю, купіруванні бронхоспазму або ж в посиленні кашлю за умови перетворення його із сухого непродуктивного у вологий продуктивний.

В цілому, лікарські засоби при кашлі можна умовно поділити на 4 групи: протикашльові, відхаркувальні, вживані при бронхоспастичному синдромі, вживані при порушенні циркуляції в легенях.

Протикашльові засоби центральної дії пригнічують функцію кашльового центру довгастого мозку або пов'язані з ним інші нервові центри. Препарати наркотичної дії застосовуються рідко і обов'язково в умовах стаціонару (при онкологічних захворюваннях дихального тракту, для пригнічення кашльового рефлексу у випадку здійснення бронхографії, бронхоскопії, інших хірургічних втручаннях на дихальних шляхах, при дуже тяжкому перебігу кашлюку тощо).

Препарати ненаркотичної дії використовуються ширше. Індикацією до їх призначення є потреба у пригніченні кашлю. У дітей раннього віку вона виникає при кашлюку, у випадках вкрай інтенсивної бронхореї, коли є реальна загроза аспірації. Також показані ці засоби при кашлі, пов'язаному з подразненням слизової оболонки верхніх (надгортанних) відділів дихальних шляхів унаслідок інфекційного або ірритативного запалення. Однак, пригнічуючи кашльовий рефлекс, протикашльові препарати уповільнюють звільнення дихальних шляхів від секрету і погіршують аеродинаміку респіраторного тракту, що диктує потребу до вкрай виваженого підходу при їх використанні у дітей. Місцевоанестезуючі засоби використовуються лише в умовах стаціонару за обґрунтованими показаннями, зокрема для гальмування кашльового рефлексу при проведенні бронхоскопії або бронхографії.

Важливо, що не дивлячись на популярність протикашльових препаратів, в ході клінічних досліджень у дітей і дорослих, кодеїн і декстрометорфан не перевершували плацебо з погляду впливу на вираженість кашлю. На сьогоднішній день доступні літературні дані не дозволяють рекомендувати використання протикашельних засобів всім хворих з гострим бронхітом. Разом з тим, якщо кашель заважає пацієнтові спати або доставляє значний дискомфорт, застосування протикашельних засобів буде цілком виправданим. З приводу бронхолітичних засобів – вважається, що якщо у дітей з гострим кашлем ознаки обструкції дихальних шляхів відсутні, то підстав для використання бета-агоністів немає.

Широко розповсюджені в дитячій практиці відхаркувальні засоби. Механізм їхньої дії заснований, насамперед, на видаленні бронхіального

секрету з дихальних шляхів за рахунок зниження його в'язкості при збільшенні об'єму. Посилення секреції слизу відбувається за рахунок рефлекторного подразнення залоз слизової оболонки бронхів. У сучасній педіатрії широко застосовуються самі різні форми лікарських препаратів: відвари, настої, чай, таблетки, еліксири, сиропи, краплі тощо. Широке застосування знаходять рекомендації народної медицини по використанню таких трав як коріння алтея, плоди анісу, трава і побіги багульника, кореневище і коріння дивосила, трава материнки, листя мати-й-мачухи, листя подорожника, коріння солодки, соснові бруньки, трава термопсиса, трава тім'яна, трава фіалки трибарвної і багато інших.

Слід особливо зазначити комплексну дію гвайфенезину. Гвайфенезин діє за допомогою стимуляції рецепторів слизової оболонки шлунку, при цьому рефлекторно збільшується секреція залоз дихальних шляхів. Він не тільки підсилює секрецію бронхіальних залоз, але й зменшує поверхнєве натягнення і прилипання мокроті до слизової оболонки бронхів, а також її в'язкість за рахунок деполімеризації кислих мукополісахаридів слизу. Крім того, гвайфенезин підвищує активність перистальтичних рухів миготливого епітелію бронхіол, сприяючи просуванню мокроті по дихальних шляхах і її виведенні. В результаті збільшується об'єм мокроті і зменшується її в'язкість.

Такі препарати резорбтивної дії як калія йодид, ряд рослинних препаратів (тім'ян, росянка, термопсис, іпекакуана і ін.) мають і пряму дію на секреторні бронхіальні клітки, підсилюючи секрецію слизу і збільшуючи її об'єм. Частково активується моторна функція бронхіол і в'язкого епітелію слизової оболонки бронхів. Однак, рослинне походження лікарського засобу ще не означає його повної безпеки для дитини, особливо раннього віку. Наприклад, препарати іпекакуани сприяють значному збільшенню об'єму бронхіального секрету, підсилюють блювотний рефлекс. Також підсилює блювотний і кашельний рефлекс трава термопсиса. Аніс, солодка і материнка володіють досить вираженим послаблюючим ефектом і не рекомендуються за наявності у хворої дитини діареї.

Ефективно розріджують бронхіальний секрет за рахунок зміни структури слизу бронхосекретолітичні (муколітичні) засоби, зокрема, протеолітичні ферменти і синтетичні муколітики. Ацетилцистеїн, карбоцистеїн, N-ацетилцистеїн, бромгексин і амброксол порушують цілісність дисульфідних зв'язків кислих мукополісахаридів мокротиння, тим самим розріджуючи її. Зниження в'язкості слизу і поліпшення її ковзання полегшує виділення мокротиння з дихальних шляхів. Отже, муколітики є препаратами вибору за наявності в'язкого, слизисто-гнійного або гнійного мокротиння, у дітей із зниженим синтезом сурфактанту (при

недоношеності, тривалому перебігу бронхіту, пневмонії, муковісцидозі, дефіциті альфа1-антитрипсину, ін.).

До мукорегуляторів, які стимулюють утворення сурфактанту, належить бромгексин і амброксол. Сурфактант як антиателектатичний чинник забезпечує стабільність альвеолярних клітин в процесі дихання, захищає їх від дії зовнішніх несприятливих чинників.

Важливий практичний аспект - антибактеріальна терапія, як відомо, істотно підвищує в'язкість мокротиння унаслідок вивільнення ДНК при лізисі мікробних тіл і лейкоцитів. У зв'язку з цим на тлі її проведення необхідно здійснювати заходи, які поліпшують реологічні властивості мокротиння і що полегшують її відходження. Одним з таких методів є призначення муколітиків у поєднанні з антибіотиками.

При кашлі у дитини з явищами бронхоспазму використовуються бронхолітичні засоби. При цьому не дозволені до застосування протикашльові препарати центральної дії і муколітики типу ацетилцистеїна, за показаннями можуть бути використані відхаркувальні засоби.

Загальновідомо, що основу фармакологічного лікування бронхіальної астми становить базисна терапія, спрямована на ліквідацію хронічного запального процесу, відновлення прохідності бронхів, запобігання розвитку повторних загострень хвороби й досягнення стійкої ремісії. Найбільш ефективними препаратами з протизапальною дією у базисній терапії є інгаляційні глюкокортикоїди (бекламетазон, будесонід, флутиказон тощо). Антилейкотрієнові препарати для застосування всередину (монтелукаст тощо) також можуть також використовуватися у базисній терапії.

Для усунення у хворих гострих порушень бронхіальної прохідності використовують препарати термінової допомоги (β_2 -агоністи швидкої дії, холінолітики, метилксантини швидкої дії). При цьому перевагу слід надавати інгаляційним формам β_2 -агоністів (сальбутамол, фенотерол). Нерідко застосовуються інгаляційні антихолінергічні препарати (іпратропію бромід) та їх сполучення із симпатоміметиками.

Інгаляційні β_2 -агоністи тривалої дії (сальметерол, формотерол) забезпечують бронходилатаційний ефект протягом 12 годин, широко використовується комбінація інгаляційних β_2 -агоністів тривалої дії та інгаляційних глюкокортикостероїдів. Щодо метилксантинів - до препаратів нової генерації відносять доксофілін, який має вищий профіль безпеки і ефективності в порівнянні з теофіліном й амінофіліном.

Псевдоефедрин, який є симпатоміметичним аміном, діє як агоніст β -адренергічних рецепторів в гладких м'язах бронхів, а також як агоніст периферичних β -адренергічних рецепторів; здійснює непрямий вплив на

виділення норадреналіну з адренергічних нейронів. Псевдоефедрин має пряму дію на адренорецептори слизової оболонки дихальних шляхів, викликає звуження судин, яке сприяє усуненню набрякості слизової оболонки, зменшенню гіперемії тканин, при цьому збільшуючи просвіт дихальних шляхів. Маючи пряму бронхолітичну дію, псевдоефедрин усуває спазм гладких м'язів бронхів. В порівнянні з ефедрином, він значно менше стимулює β -адренергічні рецептори й при прийомі в дозах, що рекомендуються, практично не підвищує артеріальний тиск.

Засоби, що можуть бути вживані при порушенні циркуляції в легенях (кардіоінотропні, сечогінні препарати) застосовуються при кардіогенному характері кашлю, пов'язаному з наявністю серцевої недостатності. Застосування симпатоміметичної підтримки серцевої діяльності (дофаміна, добутаміна) можливе лише в умовах відділення інтенсивної терапії.

Дофаміну (допаміну) притаманні наступні дозозалежні ефекти: низькі дози 0,5-5 мкг/кг/хв викликають дофамінергічний ефект, підсилюють діурез, середні дози 5-15 мкг/кг/хв викликають бета-1-адренергічний ефект, мають позитивні інотропну та хронотропну дії, високі дози > 15 мкг/кг/хв мають альфа-адренергічний ефект й викликають системну вазоконстрикцію. Для добутаміну притамані виражені позитивні інотропні та хронотропні ефекти, при цьому він збільшує серцевий викид більш виразно, ніж дофамін, але тахікардію викликає набагато менше, ніж дофамін. Внутрішньовенна інфузія симпатоміметиків має здійснюватися під ретельним моніторингом ЧСС, ЕКГ, артеріального тиску, діурезу, периферичного кровообігу, pH, pO₂, SatO₂.

Прогноз при кашлі у дітей залежить від причини, що його викликала. У більшості випадків в практиці клінічної педіатрії він є гарним.

Отже, при курації дитини з кашлем лікар має пам'ятати і виконувати наступні правила:

- в диференційному діагнозі гострого та хронічного кашлю провідне значення має ретельний збір анамнеза та клінічне обстеження дитини із залученням, за показаннями, лабораторних та інструментальних досліджень;
- лікування кашлю має ґрунтуватися на усуненні причини кашлю, метою має бути терапія захворювання, яке викликало кашель, а не лише усунення цього симптому;
- у будь-якому випадку слід велику увагу приділяти питанням якості повітря, котрим дихає дитина з кашлем, адекватній регідратації пацієнта та забезпеченню у неї носового дихання;
- обов'язковим є вдумливе відношення лікаря до призначення лікарських засобів, що не припускає шаблонний підхід до лікування кашлю: так, відхаркувальні засоби показані при завданні очищення

трахеобронхіального дерева, протикашльові засоби – при тривалому сухому непродуктивному кашлі, бронхолітичні засоби – при бронхоспастичному синдромі.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

А.С. Сенаторова

Харьковский национальный медицинский университет

Бронхообструктивный синдром (БОС) – патофизиологическое понятие, характеризующееся нарушением бронхиальной проходимости при очень широком круге острых и хронических заболеваний.

В генезе бронхиальной обструкции лежат различные патогенетические механизмы, которые условно можно разделить на функциональные, или обратимые (бронхоспазм, воспалительная инфильтрация, отек, мукоцилиарная недостаточность, гиперсекреция вязкой слизи), и необратимые (врожденные стенозы бронхов, их облитерация и др.).

В развитии бронхиальной обструкции определенную роль играют возрастные особенности, свойственные детям первых трех лет жизни. Узость бронхов и всего дыхательного аппарата значительно увеличивают аэродинамическое сопротивление. Так, отек слизистой бронхов всего на 1 мм вызывает повышение сопротивления току воздуха в трахее более чем на 50%. Для детей раннего возраста характерны податливость хрящей бронхиального тракта, недостаточная ригидность костной структуры грудной клетки, свободно реагирующей втяжением уступчивых мест на повышение сопротивления в воздухоносных путях, а также особенности положения и строения диафрагмы.

Значительно отягощать течение БОС у детей могут структурные особенности бронхиальной стенки, такие как большое количество бокаловидных клеток, выделяющих слизь, и повышенная вязкость бронхиального секрета, связанная с высоким уровнем сиаловой кислоты. Ранний детский возраст характеризуется несовершенством иммунологических механизмов: значительно снижено образование интерферона в верхних дыхательных путях, сывороточного иммуноглобулина А, секреторного иммуноглобулина А, снижена также функциональная активность Т-системы иммунитета.

Большинством исследователей признается влияние факторов преморбидного фона на развитие острого обструктивного бронхита. Это – токсикозы беременных, осложненные роды, гипоксия в родах, недоношенность, отягощенный аллергологический анамнез, гиперреактивность бронхов, рахит, дистрофия, гиперплазия тимуса, перинатальная энцефалопатия, раннее искусственное вскармливание, перенесенное респираторное заболевание в возрасте 6-12 месяцев, различные аномалии конституции, наличие атопии. Важным неблагоприятным фактором является загрязнение окружающей среды. Основные механизмы бронхообструкции представлены на рисунке.

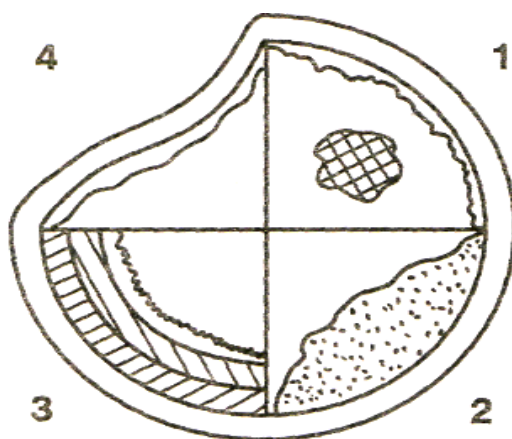


Рис. Основные механизмы бронхообструкции:

- 1 – материал в просвете бронхов (инородное тело, слизь и пр.);**
- 2 – отек слизистой оболочки бронха (обструктивный бронхит);**
- 3 – сокращение бронхиальной мышц (бронхиальная астма);**
- 4 – компрессия бронха из вне (объемное образование средостения, дилатация легочной артерии при врожденных пороках сердца).**

БОС чаще всего носит инфекционно-аллергический характер. К числу вирусов, наиболее чаще вызывающих БОС, относят респираторно-синцитиальный вирус (около 50%), парагриппа, реже – вирусы гриппа и аденовирус. В последнее время в развитии БОС большая роль отводится внутриклеточным возбудителям. По нашим данным, хламидийная и микоплазменная инфекция определяются у 20% детей с БОС.

По мнению разных авторов, примерно 20-25% бронхитов протекают как острый обструктивный бронхит (ООБ), что существенно выше, чем у взрослых. Особенно велика частота ООБ как проявления острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) у детей раннего возраста. Это обусловлено тем, что в первые полтора года жизни 80% всей поверхности легких приходится на мелкие бронхи (диаметром менее 2 мм), тогда как у ребенка 6 лет – уже 20%. Согласно правилу Пуазеля резистентность воздухоносных путей обратно пропорциональна их радиусу в 4-й степени. Обструктивный синдром тем вероятен, чем дистальнее поражение бронхов.

Регуляция тонуса бронхов

Регуляция тонуса бронхов контролируется несколькими физиологическими механизмами, включающими сложные взаимодействия рецепторно-клеточного звена и системы медиаторов. К ним относятся холинергическая, адренергическая, нейрогуморальная системы регуляции и, конечно, развитие воспаления. Интерлейкин-1 является основным

медиатором, инициирующим острую фазу воспаления. Он активирует каскад иммунных реакций, способствующих выходу в периферический кровоток медиаторов 1 типа (гистамина, серотонина и др.). Гистамин высвобождается в ходе аллергической реакции при взаимодействии аллергена с аллергенспецифическими IgE. Помимо гистамина, важную роль в патогенезе воспаления играют медиаторы 2 типа (эйкозаноиды). Под действием циклооксигеназ из арахидоновой кислоты синтезируются простагландины, тромбоксан и простациклин, а под действием липооксигеназы – лейкотриены. В результате происходит увеличение проницаемости сосудов, появление отека слизистой оболочки бронхов, гиперсекреция вязкой слизи, развитие бронхоспазма. Основным механизмом в патогенезе бронхоспазма является активация холинергических нервных волокон, приводящая к увеличению продукции ацетилхолина и повышению концентрации гуанилатциклазы, которая способствует поступлению ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток, тем самым стимулируя бронхоконстрикцию. Стимуляция α_2 -адренорецепторов катехоламинами, также как повышение концентрации цАМФ, уменьшает проявления бронхоспазма.

Клиническая картина БОС

Клиническая картина БОС у детей определяется в первую очередь факторами, вызывающими бронхоконстрикцию. Как отмечалось выше, в большинстве случаев БОС связан с проявлениями острой респираторной вирусной инфекции (острый обструктивный бронхит). В связи с этим в начале заболевания отмечается подъем температуры тела, катаральные изменения верхних дыхательных путей, нарушение общего состояния ребенка; их выраженность, характер во многом варьируют в зависимости от того, какой возбудитель привел к болезни. Признаки экспираторного затруднения дыхания могут появиться как в первый день заболевания, так и в процессе течения вирусной инфекции (на 3-5-й день болезни). Постепенно увеличивается частота дыхания и продолжительность выдоха. Дыхание становится шумным и свистящим, что связано с тем, что по мере развития гиперсекреции, накопления секрета в просвете бронхов из-за одышки и лихорадки происходит изменение вязкостных свойств секрета – он «подсыхает», что и ведет к появлению жужжащих (низких) и свистящих (высоких) сухих хрипов. Поражение бронхов носит распространенный характер, а потому жесткое дыхание с сухими свистящими хрипами и жужжащими хрипами слышно одинаково над всей поверхностью грудной клетки. Хрипы могут быть слышны на расстоянии. Чем младше ребенок, тем чаще у него, помимо сухих, могут быть выслушаны и влажные среднепузырчатые хрипы. Если в генезе обструкции бронхов ведущую роль играет спастический компонент, то аускультативные данные над легкими обычно более разнообразны и лабильны в течение дня. По мере увеличения выраженности одышки становится все большим участие вспомогательной мускулатуры – втяжение межреберий, эпигастрия и надключичных ямок, раздувание (напряжение) крыльев носа. Нередко

выявляется периоральный цианоз, бледность кожных покровов, ребенок становится беспокойным, старается принять сидячее положение с опорой на руки. Дыхательная недостаточность тем более выражена, чем младше ребенок, но обычно она не превышает II степени. При физикальном обследовании, помимо рассеянных сухих хрипов и жесткого дыхания, обнаруживают признаки вздутия легких: сужение границ относительной сердечной тупости, коробочный оттенок перкуторного тона. Вздутие легких – следствие спадения мелких бронхиальных ветвей на выдохе, что приводит к так называемой вентиляционной эмфиземе. Объем легких увеличивается. Грудная клетка находится как бы постоянно в состоянии вдоха, то есть увеличена в передне-заднем размере. Изменения в периферической крови соответствуют характеру вирусной инфекции. Бактериальная флора населяется редко – не более 5 %. Рентгенологически, помимо двустороннего усиления легочного рисунка и расширения корней легких, выявляют: низкое стояние уплощенных контуров диафрагмы, повышение прозрачности легочных полей, удлинение легочных полей, горизонтальное расположение ребер на рентгенограмме, то есть признаки вздутия легких.

В соответствии с Приказом МЗ Украины № 18 от 13.01.2005 г. «Про утверждение протоколов оказания медицинской помощи детскому населению по специальности «Детская пульмонология» диагностическими критериями острого обструктивного бронхита у детей являются:

- удлиненный свистящий выдох, который слышен на расстоянии от больного;
- вздутая грудная клетка при осмотре (горизонтальное размещение ребер), участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, втяжение межреберных промежутков, признаки дыхательной недостаточности отсутствуют;
- кашель сухой, приступообразный, длительный; в конце первой недели переходит во влажный;
- перкуторно определяется коробочный оттенок легочного тона;
- аускультативно выслушивается жесткое дыхание, выдох удлинен, много сухих свистящих хрипов. Могут быть средне- и крупнопузырчатые малозвучные хрипы;
- на рентгенограмме грудной клетки наблюдается разрежение легочной картины в латеральных отделах легких и сгущение в медиальных (скрытая эмфизема); не только воспалительного генеза.

Существует более 100 заболеваний в детском возрасте, сопровождающихся БОС

Заболевания, сопровождающиеся БОС

Выделяют следующие группы заболеваний, сопровождающихся БОС.

- **Заболевания органов дыхания.** Инфекционно-воспалительные заболевания (бронхит, бронхиолит, пневмония). Аллергические заболевания (обструктивный бронхит, бронхиальная астма). Бронхолегочная дисплазия. Пороки развития бронхолегочной системы. Опухоли трахеи и бронхов.
- **Инородные тела трахеи, бронхов, пищевода.**
- **Заболевания аспирационного генеза** (или аспирационный обструктивный бронхит) – гастроэзофагальный рефлюкс, трахеопищеводный свищ, пороки развития желудочно-кишечного тракта, диафрагмальная грыжа.
- **Заболевания сердечно-сосудистой системы врожденного и приобретенного характера** (врожденный порок сердца с гипертензией малого круга кровообращения, аномалии сосудов, врожденные неревматические кардиты и др.).
- **Заболевания центральной и периферической нервной системы** (родовая травма, миопатии и др.).
- **Наследственные аномалии обмена** (муковисцидоз, дефицит α 1-антитрипсина, мукополисахаридозы).
- **Врожденные и приобретенные иммунодефицитные состояния.**
- **Редкие наследственные заболевания.**
- **Прочие состояния** (травмы, ожоги, отравления, воздействия различных физических и химических факторов внешней среды, сдавливание трахеи и бронхов внелегочного происхождения – опухоли, лимфогранулематоз).

Заболевания бронхолегочной системы

Наиболее часто проводить дифференциальную диагностику бронхообструктивного синдрома у детей приходится среди заболеваний бронхолегочной системы.

Для пневмонии, протекающей с бронхообструктивным синдромом, характерно постепенное начало, иногда на фоне респираторной вирусной инфекции; БОС развивается на 2-4-й день заболевания, при этом отмечается стойкая фебрильная температура, выраженные проявления токсикоза, асимметрия физикальных данных (очаги крепитации локальные, мелкие, звучные, влажные на фоне рассеянных сухих и свистящих хрипов). Окончательный диагноз устанавливается после проведения рентгенографии органов грудной клетки, на которой обнаруживают усиление легочного рисунка, очаги инфильтрации различной величины.

Синдром обструкции дыхательных путей лежит и в основе острого бронхиолита, который характерен для детей первого полугодия жизни. При остром бронхиолите отмечается субфебрильная или нормальная температура тела, прогрессирующая выраженная дыхательная

недостаточность. Признаки интоксикации незначительные. Характерен периоральный цианоз или акроцианоз, сухой кашель, большое количество мелких влажных хрипов с обеих сторон – «влажное» легкое и незначительное количество сухих хрипов. При проведении рентгенографии органов грудной клетки отмечается усиление бронхососудистого рисунка, очаги инфильтрации различной величины, увеличение прозрачности легочных полей.

Еще большие трудности представляет дифференциальная диагностика острого обструктивного бронхита с бронхиальной астмой (БА). БА характеризуется приступообразным развитием обструкции, не связанной с вирусной инфекцией, имеется контакт с аллергеном. У больных прослеживается отягощенный аллергологический анамнез, признаки пищевой аллергии, атопического дерматита, аллергического ринита как в комплексе, так и самостоятельно. Эпизоды сухого кашля чаще всего возникают в ночное время и сочетаются с приступами удушья. При лабораторном исследовании отмечается увеличение уровня Ig E, повышение эозинофилов в крови, снижение уровня Т-супрессоров, сывороточного и секреторного Ig A. Особые трудности в постановке диагноза БА возникают в раннем детском возрасте. Диагностические критерии бронхиальной астмы у детей раннего возраста представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Диагностические критерии бронхиальной астмы у детей раннего возраста (Ласица О.И., Охотникова Е.Н., 2000 г.)

Главные (большие)	Дополнительные (малые)
1. Четкий семейный атопический анамнез: наличие атопических заболеваний в нескольких поколениях или у нескольких близких родственников в одном поколении. 2. Типичные приступы удушья или удлиненного свистящего выдоха, особенно в ночное время или утренние часы. 3. Три и более рецидива бронхообструктивного синдрома при отсутствии хронических очагов инфекции в носоглотке. 4. Четкая связь развития бронхообструктивного синдрома с воздействием неинфекционных аллергенов. 5. Высокий уровень эозинофилии.	1. Сомнительная аллергическая наследственность: наличие аллергических заболеваний (не атопической природы) в одном поколении или у одного из близких родственников. 2. Приступообразный ночной кашель при отсутствии хронических очагов инфекции в носоглотке и патологии гастроэзофагальной зоны. 3. Четкая связь развития бронхообструктивного синдрома с влиянием инфекционных аллергенов. 4. Наличие умеренной эозинофилии. 5. Наличие низких и умеренных уровней общего Ig E в крови. 6. Наличие других проявлений

6. Высокий уровень общего Ig E в крови.	аллергии у ребенка: пищевая, медикаментозная, проявление атопии.
7. Высокая эффективность пробного противоастматического лечения.	
Примечание: наличие 2 и более больших и 1 малого критериев свидетельствуют о достоверном диагнозе, наличие 1 большого и 2 малых критериев говорит о вероятном диагнозе. В последнем случае необходимо проведение пробного противоастматического лечения.	

Необходимо отметить, что за симптомы бронхиальной обструкции нередко принимают внелегочные причины шумного дыхания (врожденный стридор, стенозирующий ларингит, аспирация пищей, внутригрудное образование). Основные дифференциально-диагностические критерии внелегочных причин шумного дыхания представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Диагностические критерии внелегочных причин шумного дыхания

Симптомы	Стенозирующий ларингит	Обструкция верхних дыхательных путей, врожденный стридор	Синдром аспирации пищи	Внутригрудное образование
Начало	Острое	Постепенное	Постепенное	Постепенное
Одышка	Инспираторная	Инспираторная	Экспираторная	Экспираторная
Дыхание при изменении положения тела	Не меняется	Улучшается в вертикальном положении	Не меняется	Может изменяться в разных положениях
Нарушения глотания	Нет	Может затрудняться	Поперхивания, вытекание через нос	Иногда затруднено
Решающий диагностический прием	Осмотр ЛОР-врачом	Осмотр ЛОР-врачом	Пробы на рефлюкс, дисфагию	Рентгенография и другие исследования грудной клетки

В последнее время большую актуальность приобретает бронхолегочная дисплазия (БЛД) – приобретенное хроническое обструктивное заболевание легких, развивающееся вследствие респираторного дистресс-синдрома новорожденных и/или искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с высокими концентрациями кислорода, сопровождающееся гипоксемией, измененной реактивностью бронхов с гиперчувствительностью дыхательных путей и характерными рентгенологическими изменениями. В этиологии БЛД участвуют многие факторы: воздействие кислорода в высоких концентрациях, ИВЛ, отек легких, шунт слева направо при открытом артериальном протоке, повторные бактериальные пневмонии, наследственная предрасположенность, гиповитаминозы А и Е. В диагностике БЛД большое значение имеют данные анамнеза: преждевременные роды, масса при рождении менее 1500 гр., СДР с первых часов жизни, ИВЛ жесткими параметрами более 6 суток, кислородозависимость не менее 1 месяца. Основными клиническими симптомами являются кашель и стойкие физикальные изменения, нарастание обструктивных нарушений при наложении вирусной инфекции, признаки скрытой дыхательной недостаточности, выявляемой при нагрузке – сосании, движении, плаче, при этом не редко развивается легочной сердце в раннем возрасте, неврологическая симптоматика, отставание в физическом развитии. Окончательно диагноз устанавливается после проведения

рентгенологического исследования при наличии признаков фиброза в виде деформации и локального усиления легочного рисунка или легкой завуалированности легочных полей в среднемедиальных отделах, чередующиеся с участками вздутия легочной ткани, преимущественно в нижнелатеральных отделах у детей старше 1 месяца.

Среди редких заболеваний из группы «болезней малых дыхательных путей» особое место занимает облитерирующий (констриктивный) бронхиолит, который нередко протекает с выраженными проявлениями БОС. Облитерирующий бронхиолит представляет собой проявление неспецифических тканевых реакций на различные повреждающие стимулы на уровне мелких дыхательных путей. В результате повреждения эпителия бронхиол происходит миграция и пролиферация мезенхимальных клеток в просвет и стенку бронхиол, что приводит в конечном итоге к депозиции в них соединительной ткани с последующим развитием фиброза. Причины развития облитерирующего бронхиолита довольно разнообразны. Наиболее часто это заболевание развивается после трансплантации комплекса сердце-легкие, костного мозга, после вирусных инфекций, ингаляции токсических веществ, на фоне диффузных заболеваний соединительной ткани, после приема медикаментов, лучевой терапии, воспалительных заболеваний кишечника. В основе развития патологического процесса лежит аутоиммунное воспаление. В клинической картине кардинальным признаком заболевания является прогрессирующая одышка, которая сопровождается малопродуктивным кашлем, сухими свистящими хрипами. Золотым стандартом диагностики облитерирующего бронхиолита является проведение компьютерной томографии высокого разрешения, по результатам которой производится постановка окончательного диагноза.

В последнее время отмечается рост пороков развития бронхолегочной системы. Наиболее часто встречаются стенозы трахеи, аномалии ветвления бронхов, синдром Вильямса-Кемпбелла, бронхоэктатическая эмфизема Лешке. В патогенезе развития БОС при данных состояниях ведущее место занимает изменяющееся аэродинамическое сопротивление дыхательных путей, развивающаяся дискинезия трахеобронхиального дерева. Резкие изменения просвета бронхов во время дыхания приводят к задержке воздуха и мокроты в участках бронхов, дистальных по отношению к месту обструкции, что создает условия для развития эмфиземы и воспалительного процесса. При этом БОС носит затяжной характер, отмечается отсутствие эффекта бронходилататоров, в аускультативной картине преобладают влажные хрипы. Основным критерием, помогающим при постановке диагноза, является проведение лечебно-диагностической бронхоскопии.

Другая патология

Большую группу заболеваний, протекающих с проявлениями БОС, составляют наследственные нарушения обмена. Наиболее часто при

рецидивирующем БОС возникает необходимость исключения муковисцидоза, его легочной и смешанной форм. Респираторный синдром чаще всего начинает проявляться в возрасте от 2 месяцев до 1 года либо независимо от кишечного синдрома, либо параллельно с ним. В начальном периоде отмечается сухой, нередко мучительный, навязчивый кашель, легкая одышка. Мокрота, слюна, слизь в носу у больных детей вязкая, липкая, густая. Генез бронхиальной обструкции при муковисцидозе обусловлен нарушением мукоцилиарного клиренса в связи с явлениями дискринии, дискинезии, отеком и гиперпластическими процессами. БОС сразу приобретает затяжной или рецидивирующий характер. Дети худые, хрупкие, гипотрофичные. В связи с возникновением ателектазов и эмфиземы наблюдается ограничение подвижности грудной клетки, мозаичный характер перкуторного звука и хрипы. Большую помощь оказывает проведение бронхоскопического исследования, при котором выявляются диффузный слизисто-гнойный эндобронхит, деформацию бронхов, их «обрубленные» бронхоэктазы. Решающее значение имеет проведение пилокарпиновой пробы, в которой определяется содержание натрия и хлора свыше 40 ммоль/л у детей до года, свыше 60 ммоль/л – старше года, а также наличие кишечного синдрома со стеатореей и креатореей при смешанной форме муковисцидоза.

Наследственный дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина ($\alpha 1$ -ингибитора протеаз) является сравнительно редкой патологией, наследуемой по аутосомно-рецессивному типу. Самой ранней жалобой является одышка, возникающая без кашля и отделения мокроты, которые, однако, могут присоединяться позднее. Перкуторные, аускультативные и рентгенологические данные, типичные для эмфиземы легких: вздутие грудной клетки, коробочный тон над легкими, дыхание ослаблено, повышена пневматизация легочной тени. При дефиците $\alpha 1$ -антитрипсина обструкция наступает вследствие потери эластичности, а не в результате бронхоспазма. Диагноз дефицита $\alpha 1$ -антитрипсина подтверждается снижением его содержания в крови (норма 20-30 МЕ/мл), фенотипированием, генетическим обследованием родственников больного.

К редким наследственным заболеваниям относится синдром Картагенера, который может протекать с выраженными проявлениями бронхообструкции. В основе последнего лежит аномалия строения ворсинок дыхательных путей, а также всех органов, имеющих ворсинчатый эпителий. Для синдрома Картагенера характерно сочетание обратного расположения внутренних органов, бронхоэктазов, синуситов. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В клинической картине первыми обнаруживаются изменения со стороны бронхолегочной системы. Появляется кашель с отделением гнойной мокроты, разнокалиберные влажные хрипы, одышка смешанного характера. Тоны сердца прослушиваются в правой половине грудной клетки, печень пальпируется слева. Дети отстают в физическом развитии. Большое диагностическое значение имеет поражение носоглотки. У больных отмечаются выделения

из носа, постоянное затруднение носового дыхания с развитием синуситов. Наличие бронхоэктазов подтверждается при проведении рентгенологического и бронхоскопического исследований.

Немотивированный кашель, длительное течение БОС могут быть вызваны аспирацией инородного тела бронхов. При этом кашель носит приступообразный характер с элементами диспноэ, клиническая картина имеет односторонний характер, происходит увеличение объема половины грудной клетки, коробочный перкуторный звук, смещение средостения в противоположную сторону, ослабление дыхания на стороне поражения. При рентгенографии органов грудной клетки определяется ателектаз, вентиляционная эмфизема со смещением средостения. Решающее значение имеет проведение бронхоскопического исследования.

Приступообразный кашель в вечернее время следует дифференцировать с кашлем в результате патологии гастроэзофагальной зоны. При этом в анамнезе отмечается склонность к срыгиванию, рвоте, дискинезиям кишечника. Дети возбудимы, эмоционально лабильны. В таком случае рекомендовано проведение фиброгастроуденоскопии для выявления гастроэзофагального рефлюкса, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, недостаточности кардиального отдела желудка, врожденных аномалий желудка и пищевода.

Определенное сходство с острым обструктивным бронхитом имеют клинические проявления БОС при врожденных пороках развития сердца и сосудов. Главным механизмом развития БОС при этом является компрессионная или окклюзионная обструкция бронхов. Решающее значение имеет проведение тщательного клинико-инструментального исследования органов сердечно-сосудистой системы с обязательным проведением эхокардиографического исследования.

В последнее время актуальным становится проблема распространения туберкулеза среди детского населения, который может протекать под маской обструктивного бронхита. При этом будут иметь место длительные симптомы интоксикации, в анамнезе частые респираторные инфекции. При проведении рентгенографии органов грудной клетки отмечается сужение просвета бронхов, участки ателектазов, эмфизема, наличие свищей с выделением казеозных масс. Для постановки правильного диагноза главенствующее значение имеет туберкулинодиагностика, а также определение возбудителя в промывных водах.

Зачастую БОС может выявляться при заболеваниях центральной и периферической нервной системы. У детей с родовой травмой, повреждением ЦНС, гипертензионно-гидроцефальным синдромом, при грубых пороках развития мозга может быть нарушена координация акта глотания и сосания, в результате которой возможна аспирация пищи (преимущественно жидкой) с развитием БОС. При миопатиях (амиотрофия Верднига-Гоффмана, болезнь Оппенгейма) развивается дисфагия, связанная с парезом глотательных мышц и последующим

развитием аспирационного бронхита. Нарушения глотания при данных заболеваниях носят волнообразный характер: периоды улучшения сменяются усилением аспирационных процессов в основном на фоне ОРЗ. Учащение дыхания и прямое влияние вирусной инфекции на нервно-мышечный аппарат могут усугублять нарушения глотания, дискинезию бронхиального дерева с развитием выраженной бронхоконстрикции.

Таким образом, дифференциальная диагностика синдрома бронхиальной обструкции у детей является чрезвычайно важной проблемой. От своевременного установления причин развития бронхообструкции зависит тактика ведения больного, дифференцированное проведение лечебных мероприятий, что в свою очередь определяет исход заболевания.

БРОНХООБСТРУКТИВНИЙ СИНДРОМ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ У ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-ПЕДІАТРА

Н.І.Токарчук

Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова

Збереження здоров'я дітей залишається основним завданням сучасної медицини. Особливої уваги потребують діти раннього віку, стан здоров'я яких останніми роками значно погіршився. Загальновідомо, що стан здоров'я у дитячому віці визначає у послідуєчому якість життя. Так, згідно визначення ВООЗ («*WhatisitQualityoflife?*», 2006) «...якість життя - це оптимальний стан і ступінь сприйняття окремими людьми і населенням в цілому того, як задовольняються їх потреби — фізичні, емоційні, соціальні та інші, і які надають можливості для досягнення благополуччя і самореалізації».

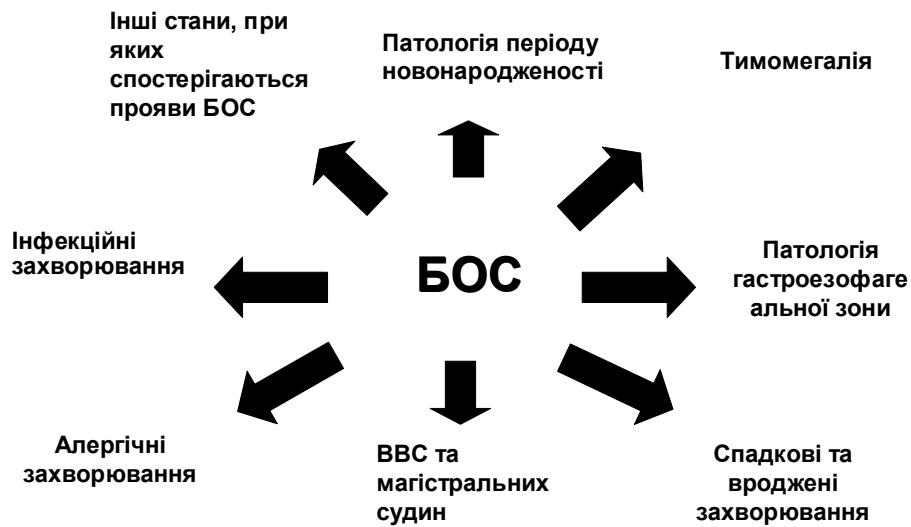
Одне із провідних місць у структурі загальної захворюваності продовжують займати захворювання органів дихання (62-65%). За останні десять років кількість захворювань бронхолегеневої системи у дітей зросла майже в 3,6 рази. Одним із пріоритетних питань сучасної медицини є удосконалення методів діагностики бронхообструктивного синдрому у дітей раннього віку. Актуальність даної проблеми зумовлена тим, що захворювання, що супроводжуються синдромом бронхіальної обструкції (бронхообструктивним синдромом – БОС), у дитячій практиці зустрічаються дуже часто, іноді мають тяжкий перебіг, із розвитком дихальної недостатності. БОС у дітей раннього віку привертає увагу практичних лікарів, що пов'язано з гетерогенністю його генезу, важкості диференціальної діагностики та високої частоти зустрічаємості. Так, БОС у вигляді свистячих хрипів на фоні гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) мають близько 50% дітей у віці до 6 років, їх рецидивування характерне для 25% дітей. Поширеність БОС за останні роки зросла з 9,7% до 16,1%. У дітей з інфекціями нижніх дихальних шляхів БОС зустрічається у 34% випадків, понад 50% із них мають повторні епізоди. За результатами досліджень, рецидиви свистячого утрудненого дихання з подовженим видихом (wheezing) зустрічаються у 29,2% дитячої популяції. У більше ніж половини дітей раннього віку під час гострого бронхіту спостерігаються ознаки бронхообструкції. Так, у дітей раннього віку бронхіальна астма постає причиною БОС у 30–50% випадків.

БОС, або синдром бронхіальної обструкції – це симптомокомплекс, пов'язаний з порушенням бронхіальної прохідності функціонального або органічного походження. В англomовній літературі даний клінічний симптомокомплекс отримав назву wheezing – “синдром свистячого дихання”, так як свистячі звуки (дистантні або які вислуховуються при аускультатії) являються основним клінічним проявом БОС. БОС – доволі гетерогенний стан, який може бути проявом багатьох нозологічних форм.

Термін «бронхообструктивний синдром» не може бути використаний як самостійний діагноз. БОС є універсальним механізмом і спостерігається при багатьох захворюваннях. У кожному конкретному випадку має бути розшифрований ведучий механізм обструкції та вирішене питання про основне захворювання, ускладненням або основним клінічним проявом якого є даний обструктивний синдром. Клінічно ступінь порушення бронхіальної прохідності при різних патології залежить від: співвідношення компонентів бронхообструкції, спадково зумовленої гіперреактивності бронхів, етіологічних факторів, характеру запалення. У розвитку БОС відіграють роль також фактори преморбідного фону, а саме перинатальна патологія, обтяжений алергологічний анамнез, гіперреактивність бронхів, рахіт, БЕН, гіперплазія тимуса, респіраторні захворювання у віці 6-12 міс. В генезі бронхіальної обструкції лежать імунні та неімунні механізми: дистонія, гіпертрофія м'язової тканини, гіперкринія, дискринія, порушення мукоциліарного кліренсу (мукоциліарна недостатність), набряк, запальна інфільтрація, гіперплазія та метаплазія слизової оболонки, обтурація, деформація бронхів, дефекти системного та місцевого імунітету, дефекти макрофагальної системи. Для БОС характерна клінічна симптоматика: задишка (експіраторна, інспіраторна, змішана), емфізематозне вздуття грудної клітки, коробковий перкуторний звук над легеньми, аускультативно – ослаблене дихання, сухі свистячі та дифузні різнокаліберні вологі хрипи. Рентгенологічні ознаки БОС: підвищена прозорість легеневої тканини, горизонтальне розташування ребер, низьке стояння діафрагми. Не дивлячись на всебічне вивчення бронхообструктивного синдрому в педіатрії, залишається актуальним питанням диференціальна діагностика захворювань, які вперше проявляються БОС у дітей раннього віку. Так, досить часто БОС може бути першим проявом різних захворювань, не лише органів дихання, та визначати як важкість перебігу основного захворювання, так і його прогноз. За даними англомовної літератури, у 50% дітей, БОС у яких виникла в перші три роки життя, трансформується в органічний обструктивний синдром та у решта 50% дітей БОС проходить без формування захворювання.

Нижче наведені захворювання, викликані різними причинами і різними патогенетичними факторами, для яких характерна клінічна симптоматика БОС.

Диференціальна діагностика БОС



7

Серед інфекційних захворювань вагоме місце займають гострий обструктивний бронхіт, гострий бронхіоліт, бронхопневмонія, мікоплазмоз та хламідійна інфекція, кашлюк.

Алергічні захворювання представлені бронхіальною астмою, алергічною реакцією на медикаменти (нестероїдні протизапальні препарати, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антиаритмічні препарати, блокатори β -адренорецепторів та ін.), полінозом, синдромом Леффлера (проста легенева еозинофілія, наприклад при аскаридозі та токсокарозі). Спадкові та вроджені захворювання: муковісцидоз, недостатність α_1 -антитрипсину, бронхолегенева дисплазія, синдром Картагенера, синдром Хаммена-Річа (ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт), вроджена лобарна емфізема, первинні імунодефіцити (хвороба Брутона, селективний імунодефіцит IgA, синдром Луї-Бар, синдром Віскотта-Олдрича, синдром гіперімунглобулінемії Е, хронічний слизовато-шкірний кандидоз тощо).

Серед патології гастроєзофагеальної зони займають місце неспроможність кардіального відділу шлунка, грижа стравохідного отвору діафрагми, ахалазія стравоходу, мегаєзофагус, короткий стравохід. Вроджені вади серця і магістральних судин: недостатність клапанів легеневої артерії, подвійна дуга аорти, транспозиція магістральних судин, відкрита артеріальна протока, аномальний дренаж легених вен, дефект

міжпередсердної перетинки, дефект міжшлуночкової перетинки. Патологія періоду новонародженості: респіраторний дистрес-синдром, аспіраційний синдром (аспірація навколоплідних вод – аспіраційна пневмонія, трахеоезофагеальна грижа, грижа стравохідного отвору, епісиндром), після застосування штучної вентиляції легенів (ШВЛ), перинатальна енцефалопатія, бронхолегенева дисплазія. Інші стани, при яких спостерігаються прояви БОС: стридор, аденоїдні вегетації, аденоїдит (синдром постназального стікання слизу – dripsyndrome), стороннє тіло у бронхах, епісиндром. Спостереження із клінічної практики свідчить про те, що у випадку розвитку БОС у дітей перших 3 місяців життя в першу чергу, в плані диференціальної діагностики, необхідно мати на увазі спадкову та вроджену патологію бронхолегеневої системи. Тоді як у віці 3 місяців життя – 1 року життя велика ймовірність формування бронхіальної астми. Із значної кількості захворювань, які перебігають з БОС у дітей раннього віку найбільш частими являються гострий обструктивний бронхіт, бронхіоліт, бронхіальна астма. Тому перш за все необхідно провести диференціальний діагноз між БОС інфекційного та алергічного походження (таблиця).

Диференціальна діагностика БОС алергічного та інфекційного генезу

Ознаки	Інфекція	Алергія
епідеміологія	контакт з хворим ГРВІ	контакт з алергенами
початок БОС	на 3-у добу	в першу добу ГРВІ
спадковість	не обтяжена	обтяжена
алергологічний анамнез	+/-	++
клініка	інтоксикаційний синдром та ознаки інфекційного процесу	інтоксикаційний синдром не характерний
стійкість клінічних ознак	циклічність патологічного процесу	лабільність клінічних ознак протягом доби
тривалість БОС	до 1 тиж.	невизначена, 1-3 доби
рецидиви	зрідка	характерна

Симптоматика сторонніх тіл дихальних шляхів різнобічна та залежить від ряду факторів: загальної реактивності організму та віку хворого, локалізації та характеру стороннього тіла, тривалості перебування стороннього тіла та інфікованості. Недивлячись на різнобічність клінічних симптомів, із них виділяють найбільш характерні. У випадках неповної обтурації долевого і сегментарного бронхів: термін між аспірацією і розвитком БОС – від 2–5 днів до 2 тижнів, початок гострий, поява і посилення кашлю, у клінічній картині захворювання – ознаки БОС, зтяжний характер БОС, іноді асиметрія фізичних даних, відсутність ефекту від застосування бронходилататорів, діагноз часто підтверджується при проведенні діагностичної бронхоскопії. Рентгенологічно можливо визначити тінь аспіраційного предмету, ателектаз, зміщення середостіння. Якщо стороннє тіло невелике та фіксувалось в одному із бронхів, то дихання стає вільним, дитина заспокоюється після приступу кашлю. Розвиток БОС у даному випадку може бути поступовим – локальний бронхіт трансформується у дифузний, що ускладнює діагностику. У дітей раннього віку БА має 5 клінічних варіантів дебюту : рецидивний БОС, синдром wheezing, рецидивний синдром псевдокрупу, особливо зумовлений неінфекційними агентами, немотивований кашлюкоподібний кашель, типовий приступ ядухи. Було б досить примітивно діагностувати бронхіальну астму за принципом: три епізоди обструкції в анамнезі. Практична задача складніша. Однак, на сьогодні не існує будь-яких патогномонічних симптомів, які дозволять діагностувати бронхіальну астму у ранньому віці дітей. Тому діагностичними критеріями бронхіальної астми у дітей раннього віку залишаються:

- ✓ три та більше епізодів БОС, або wheezing, або крупу, або немотивованого сухого приступоподібного кашлю, особливо у нічний час та не обумовленого ГРВІ, протягом 1 року або типовий напад ядухи;

- ✓ наявність при вищенаведених клінічних ознаках поліорганних проявів atopії, в першу чергу АД;

- ✓ обтяжена по atopії спадковість, особливо по лінії матері.

Ступінь вираженості БОС при вроджених вадах серця (ВВС) та магістральних судин може бути різною, однак, на перший план в клінічній картині захворювання виступають зміни серцево-судинної системи. Причиною БОС при ВВС та магістральних судин можуть бути подвійна дуга аорти, правобічна дуга аорти з лівобічною артеріальною зв'язкою, петля легеневої артерії, аномальний плечоголовний стовбур. Головний механізм розвитку БОС при вроджених вадах серця (ВВС) та магістральних судин це компресійна або оклюзійна бронхообструкція.

Клінічними проявами БОС при вроджених вадах серця (ВВС) та магістральних судин будуть стридор, утруднене дихання, напади ядухи, ортопное у вигляді відкидання голови назад, “поперхування”, зригування. Провідною ланкою патогенезу БОС при вродженій патології бронхо-легеневої системи є дискінезія трахеобронхіального дерева, яка призводить до розвитку емфіземи та запального процесу. Клінічними ознаками БОС при вродженій патології бронхо-легеневої системи будуть респіраторні розлади, рецидивуючі запальні бронхолегеневі захворювання, затяжний характер БОС (органічного генезу). Аускультативна картина характеризується переважанням вологих хрипів. Характерним також буде відсутність ефекту від застосування бронходилататорів. Діагноз верифікується за даними рентгенографії ОГК та лікувально-діагностичної бронхоскопії. Не менш важливим є проведення диференціального діагнозу БОС при муковісцидозі. Для муковісцидозу характерними є обтяжений сімейний анамнез, поява симптомів відразу або швидко після народження, прогресування хвороби, можливий кишковий синдром із стеатореєю і креатореєю. Слід зауважити, що при муковісцидозі бронхолегенева симптоматика неспецифічна: у початковий період – сухий, болісний, нав'язливий кашель. Для таких дітей характерним є також *habitus*: гіпотрофія. У діагностиці відіграє роль підвищення вмісту електролітів у поті, генетичне дослідження, ДНК зондування. Обструкція бронхів при спадковому дефіциті $\alpha 1$ – анти трипсину виникає внаслідок втрати еластичності, а не в результаті бронхоспазму. Спадковий дефіцит $\alpha 1$ – антитрипсину характеризується аутосомно-рецесивним типом успадкування. Так, при гомозиготних формах типова емфізема легенів, та при гетерозиготних формах – характерні рецидивний бронхіт, ларингіт, бронхіальна астма. Ранні симптоми при спадковому дефіциті $\alpha 1$ – анти трипсину це наявна задишка без кашлю і виділення мокротиння (можуть приєднуватися пізніше). Фізичні та рентгенологічні дані, типові для емфіземи легенів. Діагноз підтверджується визначенням зниження вмісту $\alpha 1$ -антитрипсину в крові. Тимомегалія (у дітей перших двох років життя), як причина бронхообструкції може проявитися відразу після народження зригуванням, блювотою, задишкою, шумним диханням, кашлюкоподібним безпричинним кашлем. У дітей першого року життя тимомегалія проявляється «астматичними» симптомами («тимічна астма») після хвилювань або у горизонтальному положенні (сон), які виникають без передвісників. Клінічними ознаками «тимічної астми» будуть шумне дихання, яке посилюється до свистячого, з утрудненими вдихом та видихом. При аускультатії хрипи, як правило, не вислуховуються. Діагноз

підтверджується УЗД тимуса. Ефект від застосування бронходилататорів відсутній. Внутрішньовенне введення кортикостероїдів протягом 2–3 днів зумовлює повну ліквідацію симптомів. Додатковий діагностичний алгоритм при БОС у дітей раннього віку повинен включати оглядову рентгенографію органів грудної клітки в прямій та боковій проекціях, УЗД межистіння, Ехо КГ, трахеобронхоскопія, фіброезофагогастродуоденоскопія, визначення вмісту електролітів в поті, визначення рівня α 1-антитрипсину у сироватці крові, езофагографія, ангіографія, МРТ або КТ. Однак слід зазначити, що вперше виявлений БОС, який розвинувся на тлі ГРВІ, не потребує проведення додаткових методів обстеження. У випадку затяжного або рецидивуючого перебігу БОС план обстеження має бути розширеним. Заключення. БОС у дітей раннього віку надзвичайно поширене явище, що зустрічається при понад 50 нозологічних формах. Диференційна діагностика БОС повинна проводитися із залученням вузьких спеціалістів та проведенням інструментальних, лабораторних досліджень. Дотримання алгоритму диференціальної діагностики БОС у дітей раннього віку надасть змогу оптимізувати ранню діагностику в умовах стаціонару та вибрати раціональну лікувальну тактику.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ И НЕЙРОГЕННОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ И ТЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Шамрай И.В.

Запорожская медицинская академия последипломного образования,
кафедра педиатрии и неонатологии

Воспаление бронхов представляет собой комплексный процесс, который начинается с повреждения эпителия, расстройств микроциркуляции, последующего взаимодействия первичных и вторичных эффекторных клеток, а также их медиаторов. Среди медиаторов, вырабатываемых клетками, большое значение придается факторам, образованным полиморфноядерными фагоцитами, которые активно участвуют в процессе воспаления.

Сложный патогенез воспалительной реакции может выходить за рамки только иммунных механизмов. Известно, что поражение бронхов при бронхиальной астме не ограничивается только аллергическим воспалением, но включает в себя механизмы нейрогенного воспаления с участием нейропептидов. Не исключено участие нейропептидов и в рецидивирующем инфекционном воспалительном процессе. Это связано со способностью стимулированных при воспалении клеток иммунной системы вырабатывать нейропептиды, аналогичные продуцируемым в ЦНС.

Физиологически, оптимальная защита макроорганизма является результатом взаимодействия двух систем гомеостаза – нейроэндокринной и иммунной. Ранее они рассматривались как автономные, и считалось, нейроэндокринная система ответственна за реакции на такие экстремальные воздействия, как температура, боль и стресс, а иммунная реагирует на бактерии, вирусы и травмы. Однако оказалось, что обе эти системы функционируют при помощи одинаковых биохимических инструментов, при этом определить какой системе принадлежит то или иное вещество очень трудно. Это объясняется тем, что: 1) нейроэндокринные гормоны и нейропептиды продуцируются иммунными клетками; 2) на клетках иммунной и нейроэндокринной систем обнаружены общие рецепторы; 3) нейромедиаторы действуют на иммунные функции; 4) цитокины действуют на нейроэндокринную систему.

В настоящее время в дыхательных путях человека идентифицированы многие нейропептиды, которые могут влиять на тонус бронхов, диаметр кровеносных сосудов и их проницаемость. Кроме классической холинергической и адренергической иннервации, существует нехолинергическая – неадренергическая иннервация (НАНХ-нервы). Эта

3-я автономная нервная система легких состоит из 2 частей: неадренергических тормозящих нервов, вызывающих при стимуляции бронходилатацию, и нехолинергических активирующих нервов, вызывающих бронхоспазм. Причиной изменения бронхиального тонуса считается нарушение равновесия между возбуждающими (холинергическая, нехолинергическая и альфа-адренергическая система) и ингибирующими (бета-адренергическая и неадренергическая ингибирующие системы)

Поскольку основными нейротрансмиттерами или медиаторами этой системы являются нейропептиды, то НАНХ-нервы были названы "пептидергическими". Среди трансммиттеров в системе нервного контроля за тономусом бронхиального дерева важное место занимают субстанция Р и вазоактивный интестинальный пептид (ВИП).

Субстанция Р – это пептид, состоящий из 11 аминокислот, регулирующий иммунный баланс на мукозальных поверхностях и в других очагах хронического воспаления. Субстанция Р является нейротрансмиттером нехолинергических возбуждающих нервов и рассматривается в настоящее время как основной медиатор нейрогенного воспаления, способный вызывать такие патофизиологические реакции, как отек, гиперсекрецию слизи, бронхоспазм, снижение сосудистого тонуса, повышение проницаемости посткапиллярных венул, проникновение иммунных клеток и секрецию желез .

Чувствительные нервные окончания, несущие субстанцию Р, могут активироваться под влиянием медиаторов воспаления (брадикинина, гистамина, ФАТ, лейкотриенов), включая механизм аксон-рефлекса и создавая таким образом порочный круг, усиливая и распространяя первоначальное воспаление. Многие неспецифические стимулы и триггеры (например, дым, двуокись серы) провоцируют рефлекторный бронхоспазм с участием сенсорных окончаний, высвобождающих субстанцию Р. При длительно сохраняющемся воспалительном процессе происходит пролиферация нервных волокон, несущих субстанцию Р с одновременным увеличением высвобождения данного нейропептида, при этом эффекты нейрогенного воспаления, проявляющиеся в процессе заболевания, влияют на его тяжесть и течение.

Являясь нейротрансмиттером, субстанция Р тесно связана с иммунной системой и участвует во многих иммунных реакциях. Она продуцируется макрофагами, Т-клетками, дендритными клетками и эозинофилами.

Выработку субстанции Р макрофагами индуцируют липополисахариды бактерий. Повышение активности субстанции Р выявлено в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у людей с заболеваниями органов дыхания .

В целом субстанция Р действует как провоспалительный медиатор]. Она усиливает хемотаксис моноцитов/макрофагов, контролирует Т1-ответ, усиливая выработку ИФН-γ. Будучи способной индуцировать и Т1, и Т2

типы она стимулирует провоспалительную активность и секрецию ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИФН- γ , продукцию супероксидного аниона.

В процессе инфекционного заболевания микроорганизмы инициируют воспалительный процесс с привлечением цитокинов и субстанции Р, при этом уровень данного нейропептида и (или) рецептора к нему повышается в очагах воспаления за счет того, что рецепторы к субстанции Р экспрессируются макрофагами.

Учитывая, что субстанция Р может вовлекаться в процесс аккумуляции лейкоцитов при эндотоксин-индуцированном повреждении легких, то, блокируя ее эффекты, можно защитить легочную ткань от повреждения. Кроме того известно, что подавление синтеза субстанции Р приводит к защите тканей органов дыхания от повреждения иммунными комплексами и ФНО- α . Важно, что при поражении органов дыхания Грам «-» бактериями, их липополисахариды повышают обусловленную субстанцией Р сосудистую проницаемость в респираторном тракте и аккумуляцию нейтрофилов в легких, трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов и адгезию лейкоцитов к эпителию бронхов. Субстанция Р может индуцировать лейкоцитарную адгезию и выделение реактивных форм кислорода из лейкоцитов. Доказано, что при полимикробном воспалительном процессе ограничение активности субстанции Р приводит к снижению концентрации провоспалительных цитокинов. Не только бактерии, но и респираторные вирусы через стимуляцию выработки субстанции Р усиливают гиперемию дыхательных путей и увеличивают обструкцию.

Субстанция Р – нейроиммуномодулятор, обеспечивающий двухстороннюю связь как нейрональных механизмов поддержки воспаления, так и влияние воспаления на нарушение нейронных функций. Повышение ее активности коррелирует с усилением воспалительного повреждения легких вследствие увеличения микроваскулярной проницаемости, отека, накопления нейтрофилов в очаге.

Любой нарушение в работе нервной системы ребенка способно ухудшать его способность противостоять внешним воздействиям и эффективно локализовывать воспалительный процесс. Субстанция Р, вырабатываемая нейронами, взаимодействует с клетками иммунной системы, при этом нейроны находятся в непосредственной близости или контактируют с макрофагами в пределах лимфоидных органов. Субстанция Р, наряду с брадикинином, является важным прокашлевым медиатором.

Субстанция Р действует как периферически, так и центрально, индуцируя дегрануляцию тучных клеток с выбросом гистамина, что приводит к вазодилатации и экстравазации плазмы, усиливая воспалительный отек. Кроме того, субстанция Р является активатором тучных клеток и нейтрофильной экстравазации.

Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) является важным регулятором бронхиального тонуса, наиболее мощным эндогенным

бронходилататором из ныне известных. Вероятно, что дисфункция в системе ВИП может возникать вторично в процессе воспаления дыхательных путей. ВИП, как и бета-2-агонисты, повышает уровень цАМФ в дыхательном эпителии. Появление данного нейропептида в системе регуляции является наглядным примером функционального единства нейроэндокринной регуляции при бронхиальной астме. В настоящий момент установлено, что когда воспаление становится хроническим, снижается эффективность симпатической передачи из-за истощения запасов нейротрансмиттеров, повреждения постсинаптических рецепторов и, возможно, из-за дегенерации симпатических волокон. Сенсорные нейропептиды снижают симпатическую вазоконстрикцию, тем самым усиливая вазодилатацию и плазменную экстравазацию, что усиливает приток воспалительных клеток. Воспалительные медиаторы (ИЛ-1, ФНО- α) приводят к выделению нейропептидов из сенсорных окончаний (увеличивается уровень субстанции Р). В дыхательных путях человека ВИП располагается в двигательных нервах, которыми снабжены гладкие мышцы дыхательных путей, сосуды бронхов и железы подслизистого слоя. ВИПи родственные ему пептиды (гистидинметионинпептид) являются мощными релаксантами бронхов человека (почти в 50 раз сильнее изопреналина; хотя возможно, что более сильные эндогенные бронходилататоры еще не описаны), которые вызывают неадренергическое расслабление. В эксперименте на животных показано, что ВИП выделяется при стимуляции неадренергических нервов, а антитела к ВИП и развитие толерантности к ВИП вызывают снижение эффекта. Иннервация ВИП наблюдается главным образом в крупных дыхательных путях, что согласуется с отсутствием неадренергических ингибиторных эффектов и реакции на ВИП в мелких дыхательных путях, в которых, по данным радиоавтографии, отсутствуют и рецепторы к ВИП. ВИП вероятно, сосуществует с ацетилхолином в нервах дыхательных путей и имеет функциональное отношение к холинергическому контролю. ВИП противодействует бронхоконстрикторному эффекту ацетилхолина и служит тормозом для холинергических нервов. При астме клетки воспаления в дыхательных путях выделяют ряд ферментов (протеаз и пептидаз), которые вызывают быструю деградацию ВИП. Так, тучные клетки человеческих легких выделяют триптазу, инактивирующую ВИП. Это значит, что модулирующее влияние ВИП на активность холинергических нервов снижается, что приводит к усилению бронхоконстрикции. В последние годы, в патогенезе многих заболеваний большое внимание уделяется сигнальным молекулам межклеточного взаимодействия, среди которых в автономной иннервации органов дыхания важное место занимает оксид азота (NO).

Известно, что NO обладает провоспалительным эффектом и воздействует на иммунную систему. Молекула NO является простым радикалом и, благодаря малым размерам и отсутствию заряда, NO легко проходит сквозь клеточные мембраны. Время полужизни NO составляет

всего несколько секунд. NO образуется в эндотелии, эпителии, нейронах, миоцитах, лимфоцитах, макрофагах, полиморфно-нуклеарных лейкоцитах и является одним из самых важных медиаторов дыхательной, нервной, иммунной и пищеварительной систем. Либерация NO из плазматической мембраны и активация происходит под воздействием ацетилхолина, гистамина NO, регулируя высвобождение возбуждающих аминокислот и других нейротрансмиттеров, выступает как один из механизмов связи между цитокинами и нейротрансмиттерами, то есть между иммунной и нервной системами. Установлено разрушающее действие оксида азота на клеточную ДНК. NO является физиологическим регулятором тонуса и просвета дыхательных путей, относится к числу таких вторичных мессенджеров как цАМФ, цГМФ и в малых концентрациях способен препятствовать бронхоспазму, хотя некоторыми исследованиями эти положения не подтверждаются. Повышение уровня NO приводит к замедлению процессов экзоцитоза мастоцитов.

Образование NO происходит из аминокислоты L-аргинина под действием ферментов синтетаз – конститутивных (постоянных), зависящих от ионов кальция, и индуцибельной (ситуативной (и-NOс)), которая активируется под действием бактериальных липополисахаридов, эндотоксинов, интерлейкина-1, γ -интерферона, фактора некроза опухоли, интерлейкина-2, что приводит к увеличению содержания цитотоксичного монооксида азота. Конститутивная NO-синтаза подавляет воспалительный ответ, а индуцибельная, напротив, усиливает.

Важную роль в защитных процессах и экспрессии и-NOс в инфицированных макрофагах играют CD4. Причем, процесс воспаления в таких случаях возникает раньше, чем первый эпизод спазма гладкой мускулатуры. Такой эффект может вызвать как аллергическое воспаление, так и мышечный спазм в бронхах и ЖКТ, что клинически проявляется симптомами бронхиальной астмы и диспепсическими расстройствами с моторными нарушениями. Таким образом, NO рассматривается как неинвазивный маркер воспаления.

Повышение концентрации NO у детей наблюдается при состояниях, которые сопровождаются изменением активности цитокинов – острая инфекция, хронические заболевания бронхолегочной системы, персистирующая внутриклеточная инфекция. Вообще, концентрация NO в выдыхаемом воздухе у детей коррелирует с нейтрофилезом.

При воспалении происходит избыточное накопление NO. Свое косвенное цитотоксическое влияние NO реализует через действие свободнорадикальных производных – пероксинитрита, нитрогендиоксида, гидроксильного радикала, которые инициируют перекисное окисление липидов. Метаболиты NO – нитраты и нитриты, играют важную роль в развитии воспаления. Венцом взаимодействия в системе патоген-иммуноцит-макрофаг является секреция эффекторной клеткой бактериостатических агентов, в частности, NO, перекись водорода, что вновь стимулирует последующее увеличение продукции оксида азота.

В физиологических условиях эндогенная антиоксидантная защита поддерживает баланс между супероксид-анионом и NO. Накопление токсичных свободных радикалов ведет к реакции перекисления липидов клеточных мембран, распространению и усилению воспаления дыхательных путей за счет увеличения сосудистой проницаемости, появлению воспалительного отека. При активации процессов свободнорадикального окисления NO принимает участие в образовании свободных радикалов, способных вызывать токсическое повреждение дыхательных путей и усилить воспаление, активность которых коррелирует с концентрацией NO в бронхоальвеолярной жидкости. Таким образом, некоторые разногласия в трактовке результатов, полученных разными исследователями относительно роли нейрпептидов в развитии и поддержании воспаления, а также в работе мышечного аппарата респираторного тракта, указывают на необходимость продолжения поиска в этой области. В особенности, это касается детей, так как исследования в педиатрии почти не проводились.

Учитывая такое влияние нейрпептидов на нейроиммунную регуляцию воспаления в бронхиальном дереве важно определение состояния этих реакций при повторяющемся (рекуррентном) инфекционном процессе, а также терапевтических возможностей их коррекции. Гипотетически вероятно, что в данной ситуации воздействие на это звено рецидивирующего патологического процесса способно оказать на него позитивное влияние, особенно в тех клинических случаях, когда повторная противомикробная терапия не приносит ожидаемого результата и является, по сути, возможным источником формирования антибиотикорезистентности, способствуя рецидивам воспаления и замыкая порочный круг.

Цель исследования: изучение и обоснование терапевтической коррекции возможных нарушений процессов нейрогенного обеспечения инфекционного воспалительного процесса у детей с рекуррентными формами обструктивных бронхитов.

Для достижения поставленной цели наиболее рациональным является применение средств, которые имеют комплексный характер действия и способных прямо либо косвенно влиять сразу на несколько звеньев, обеспечивающих нормальную работу дыхательной системы.

Примером такого лекарственного средства является амброксол. Фармакологические свойства амброксола обеспечивают разжижение бронхиального секрета, активацию движения ресничек мерцательного эпителия, секретомоторное действие, восстановление мукоцилиарного транспорта, противовоспалительный и антиоксидантный эффект, увеличение активности макрофагов, проникновение антибактериальных препаратов в альвеолярную ткань.

Амброксол является единственным стимулятором синтеза сурфактанта, который препятствует проникновению в клетки эпителия патогенных микроорганизмов; обеспечивает транспорт чужеродных

частиц из альвеол в бронхи; улучшает «скольжение» бронхолегочного секрета по эпителию; усиливает мукоцилиарный транспорт. Под действием амброксола происходит не только увеличение размеров внутриклеточных телец, накапливающих вещество сурфактанта (плоские тельца), но и увеличение содержания и активизация синтеза фосфолипидов в лёгочной ткани. амброксол ингибирует фермент фосфолипазу А₂, которая играет ведущую роль в метаболизме поверхностно-активных фосфолипидов. Повышая количество сурфактанта, амброксол усиливает мукоцилиарный транспорт .

У амброксола установлено антиоксидантное действие, противовирусная активность, способность увеличивать скорость пассивной диффузии антибиотика из плазмы крови в ткани легких.

Амброксол влияет на процессы воспаления путем действия на высвобождение и/или выработку различных провоспалительных цитокинов. Установлена способность препарата дозозависимо ингибировать высвобождение интерлейкина-1 (IL-1) и фактора некроза опухоли – α (ФНО- α) мононуклеарами [13], IL-4 и IL-13 из стимулированных базофилов . Ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов способно улучшить течение лейкоцит-обусловленного легочного повреждения в процессе воспалительной реакции, а также в результате антибиотикотерапии.

Таким образом, данные литературы указывают на многокомпонентность действия амброксола, что можно использовать в процессе подавления нейтрогенного воспаления.

Под наблюдением находилось 48 детей с рекуррентными формами обструктивных бронхитов в возрасте от 2-х до 5-ти лет. Из исследования исключались дети с бронхиальной астмой, врожденными пороками развития органов дыхания, хроническим бронхитом, муковисцидозом, дефицитом α -1-антитрипсина.

В первичные задачи исследования входило установить наличие дисбаланса нейрпептидов при рецидивирующем обструктивном бронхите у детей и определить степень участия нейтрогенного воспаления в инфекционном процессе. Вторичные задачи исследования предполагали установление активности амброксола при коррекции дисбаланса нейрпептидов в комплексной терапии рекуррентного обструктивного бронхита.

Первичная переменная эффективности состояла в контроле процентного соотношения изменения исходных (начало исследования) и конечных (день 14) показателей концентрации маркеров нейтрогенного воспаления – субстанции Р и вазоактивного интестинального пептида. Вторичная переменная эффективности учитывала выраженность и длительность клинических признаков основного заболевания.

Было сформировано 2 группы наблюдения по 24 пациента в каждой: дети 1-й группы с острым обструктивным бронхитом рекуррентного течения, получавшие сироп амброксол;

дети 2-й группы с острым обструктивным бронхитом рекуррентного течения, получавшие сироп растительного происхождения в возрастной дозировке.

Режим дозирования амброксола: дети получали сироп (15 мг/5 мл) – по 2,5 мл (1/2 чайной ложки сиропа) 3 раза в сутки. Сироп принимали во время еды. Длительность терапии 14 дней.

Все пациенты, включенные в исследование, получали монотерапию амброксолом или сиропом растительного происхождения в возрастной дозировке. При использовании дополнительной терапии по показаниям (антибактериальные средства, бронхолитики, ингаляционные кортикостероиды) пациенты из исследования исключались. Допускалось только использование антипиретиков (парацетамол перорально 15 мг/кг, ибупрофен 5-10 мг/кг) в первые дни заболевания при лихорадке более 39⁰С. Из всех детей принимавших участие в исследовании случайным образом из каждой группы были отобраны по 10 пациентов для исследования уровня нейрпептидов.

Количественное определение субстанции Р и ВИП в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа на фотометре-анализаторе SUNRISE(“TECAN” Австрия) с использованием ИФА тест-систем «SubstanceP» и «VasoactiveIntestinalPeptide» производства «PeninsulaLaboratories, LLC» (SanCarlos, USA). Обследование проводилось в динамике: до и после лечения.

Полученные результаты статистически обрабатывались одновыборочным количественным критерием Уилкоксона. При обработке результатов использовался персональный компьютер с привлечением пакета программ Microsoft Excel. Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Медицинского исследования, проводимого на людях, которые были приняты Хельсинской Декларацией, и Качественной Клинической Практикой (GCP).

В процессе исследования при клиническом мониторинге состояния дренажной функции бронхов был отмечен достоверный регресс симптоматики бронхообструктивного синдрома в первые 3 дня приема у детей 1-й группы, получающих амброксол. Дети 2-й группы, получающие растительные муколитики имели более длительный период малопродуктивного кашля.

Результаты исследования уровня нейрпептидов приведены на рисунке 1.

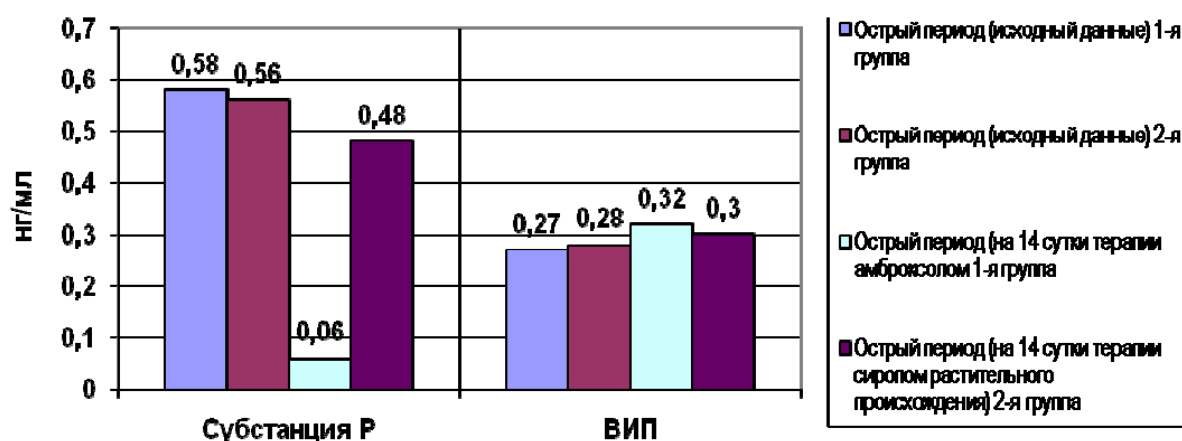


Рис. 1. Результаты биохимического исследования уровней нейропептидов.

Представленные данные наглядно демонстрируют высокую активность амброксола в отношении угнетения синтеза субстанции Р и регресса нейрогенного звена воспалительного процесса. При этом уровень ВИП возрастал недостоверно. Подобные эффекты отсутствовали у детей 2-й группы, принимавших сироп растительного происхождения.

Выявленные результаты подтверждают полученные нами ранее сведения о противовоспалительном действии амброксола, которые основывались на модуляции иммунологической составляющей процесса воспаления.

Эффект амброксола в отношении снижения концентрации субстанции Р у детей с рекуррентными формами обструктивных бронхитов является основой для более глубокого понимания механизма его высокой клинической эффективности при терапии заболеваний органов дыхания у детей и служит предпосылкой для широкого использования данного препарата при всех видах воспалительной респираторной патологии как в остром периоде заболевания, так и в процессе реконвалесценции и реабилитации.

Так как уровень экспрессии рецептора в субстанции Р может увеличиваться под действием цитокинов как Th1, так и Th2 профиля, то амброксол возможно и целесообразно назначать при любом типе воспаления, так как он действует не только на проявление воспалительного процесса, а уже на стадии его индукции.

Таким образом, исследуя уровни некоторых нейропептидов, участвующих в процессе воспаления и установив способность амброксола снижать концентрацию субстанции Р в сыворотке крови детей больных острыми обструктивными бронхитами рекуррентного характера открываются новые возможности в оценке эффективности и параметрах использования данного препарата. Эти данные опираются на многочисленные работы исследователей всего мира в этом направлении и подтверждаются высокой клинической эффективностью и безопасностью применения амброксола при заболеваниях органов дыхания у детей,

начиная с периода новорожденности.

Таким образом, в настоящее время появляются новые экспериментальные и клинические данные, свидетельствующих о влиянии медиаторов воспаления на вегетативный нервный контроль дыхательных путей при их патологии. Данные воздействия осуществляются на нескольких уровнях – на уровне активации афферентных рецепторов, выделения нейротрансмиттеров, рецепторов вегетативной нервной системы и их сопряжения с эффекторными механизмами. Кроме того, нервные механизмы могут влиять на выделение медиаторов и воспаление.

Эти данные позволяют практическим врачам использовать как новые, так и уже известные терапевтические подходы в качестве инструментов контроля процесса воспаления в органах дыхания, учитывая единство нейро-иммунной регуляции механизмов гомеостаза.

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ В ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАНЬ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМИ

Леженко Г.О., Пашкова О.Є.

Запорізький державний медичний університет

Одним із значних досягнень останніх років стало відкриття біорегуляторних властивостей ендogenous оксиду азоту (NO). Це відкриття з'явилося революцією в біології і медицині, оскільки стало відомо про абсолютно новий тип передачі інформації в організмі. Величезний інтерес до біології оксиду азоту дозволив редакції журналу "Science" ще в 1992 р. проголосити його молекулою року. За цикл робіт по вивченню ролі оксиду азоту «як сигнальної молекули серцево-судинної системи» трьом американським дослідникам: Феріду Мьюреду (Техаський університет в Х'юстоні), Роберту Ферчготту (Університет штату Нью-Йорк) і Луїсу Ігнаро (Каліфорнійський університет в Лос-Анджелесі) присуджена Нобелівська премія по фізіології і медицині за 1998 р. Перші відомості про синтез оксиду азоту клітинами ссавців і людини і про його фізіологічні і патофізіологічні властивості з'явилися в 80-і роки ХХ сторіччя. За роки, що пройшли після повідомлення R. F. Furchgott і J. V. Zowadcki в 1980 році, з'ясувалося, що оксид азоту є універсальним біологічним регулятором і міститься практично у всіх тканинах людського організму та грає важливу роль в регуляції діяльності усіх клітин, органів, систем та життєдіяльності організму в цілому. Стало відомо, що оксид азоту є регулятором безліч процесів в організмі, впливаючи на тонус порожнистих органів черевної порожнини, стан бронхів і альвеол легень, властивості реологій крові, імунні процеси, нервово-м'язову передачу. На сьогоднішній день встановлено, що оксид азоту бере участь в регуляції тонусу судин як антагоніст адренергічної нервової системи, гальмує агрегацію тромбоцитів і їх адгезію на стінках судин. Крім того, молекула оксиду азоту проявляє протизапальну і антипухлинну активність, впливає на репродуктивну систему і вищу нервову діяльність людини та ін. У зв'язку з цим відкрилися можливості нових підходів в лікуванні величезного числа захворювань людини, у тому числі і захворювань дихальної системи. Вже починаючи з 90-х років минулого сторіччя почали застосовувати інгаляційно оксид азоту в лікуванні первинної легеневої гіпертензії, респіраторного дистрес-синдрому дорослих, персистуючої легеневої гіпертензії новонароджених, хронічної обструктивної хвороби легень, в серцево-судинній хірургії та при трансплантації легень та серця. У нормі у здорової людини кількість оксиду азоту, що утворюється в цілому організмі, складає в середньому 1 ммоль/добу. Проте сумарна швидкість синтезу оксиду азоту в цілому організмі не завжди відображає швидкість його утворення в кожному окремо узятим анатомічному локусі. Останнім часом доведено, що оксид азоту може запасатися в двох різних клітинних депо у формі динітрозильних комплексів заліза і

нітрозотиолів. Вивільнятися з них він може з різною кінетикою і у відповідь на різні стимули. Стає очевидним, що вплив оксиду азоту неоднозначний і різнонаправлений. Ефект дії визначається концентрацією оксиду азоту. Клітинними мішенями молекул оксиду азоту є залізовмісні ферменти і білки, такі як гуанілатциклаза, гемоглобін, мітохондріальні ферменти циклу Кребса, ферменти синтезу білка і ДНК. Взаємодія NO з цими мішенями грає роль в цитотоксичній дії макрофагів, в розслабленні м'язів судин і шлунково-кишкового тракту, в перенесенні кисню, утворенні АТФ і формуванні довготривалої пам'яті. Оксид азоту є потужним каталізатором утворення дисульфідних містків. Завдяки взаємодії з білками, що містять SH-групи, він може регулювати біосинтез білка. Ще однією мішенню оксиду азоту є активні форми кисню. Взаємодія оксиду азоту з киснем приводить до утворення дуже токсичних з'єднань – пероксинітритов, які за своєю токсичністю у багато разів перевершують сам оксид азоту. Утворення пероксинітритов грає істотну роль в таких патологічних процесах, як септичний шок, ішемічні і виразкові пошкодження органів. Синтез оксиду азоту відбувається внаслідок конверсії амінокислоти L-аргініну в L-цитрулін під контролем ферменту NO-синтази (NOS). На сьогоднішній день відомо 3 ізоформи NOS: 1) нейрональна або нервальна (nNOS), 2) ендотеліальна (eNOS), 3) індукцибельна (iNOS). Тип 1 (нейрональна ізоформа) та тип 2 (ендотеліальна ізоформа) є конституціональними (cNOS) і забезпечують синтез оксиду азоту в нормальних умовах. Індукцибельні форми (iNOS) в нормальних умовах неактивні. Синтез їх збільшується у відповідь на дію патогенних стимулів. Активація iNOS має місце при хворобах імунної системи, серцево-судинній патології, злоякісних новоутвореннях, гострих і хронічних запаленнях. До екзогенних інгібіторів активності синтезованих молекул NOS відносяться глюкокортикоїди, аміногуанідин, 7-нітроіндазол, похідні L-аргініну та ін. До ендогенних інгібіторів ферментної активності синтезованих молекул NOS відносяться кортизол, асиметричний диметіларгінін (конкурентний блокатор NOS), білки-кавеоліни. У респіраторному тракті представлено всі три типи NOS. У легеневій циркуляції бере участь оксид азоту, який в нормі утворюється під впливом конституціональної NOS в ендотеліальних клітинах легеневої артерії і вени, в інгібіторних неадренергічних нехолінергічних нейронах, а також при активації індукцибельної NOS в епітелії дихальних шляхів, макрофагах, нейтрофілах, тучних клітинах, ендотеліальних і гладенькоком'язових клітинах, і, можливо, клітинах інших типів, наявних в легенях. Під дією NOS утворюється не тільки оксид азоту, але й нітрати, нітріти та пероксинітріти. В залежності від концентрації реагентів та стану окислювально-відновлюючих процесів ефекти оксиду азоту і супероксидних форм пероксинітриту можуть бути як захисними, так і токсичними для клітин. При цьому метаболіти оксиду азоту є додатковими окислювальними продуктами, які можуть бути необхідними в якості резерву для біологічної дії NO в легенях. Оксид азоту збільшує утворення

циклічної ГМФ в гладеньких міоцитах судин через активацію розчинної гуанілатциклази, яка у свою чергу активує Ca^{2+} АТФ-азу, що сприяє зниженню вмісту внутріклітинного Ca^{2+} і забезпечує релаксацію гладеньких міоцитів і таким чином бере участь в процесі регуляції тонуусу і структури легеневиx судин, бронходилятації. Крім того, оксид азоту виконує функції нейромедіатора, транслятора нервових імпульсів, бере участь в механізмах циліарного транспорту, запалення і імунного захисту. У здорових дітей і дорослих в утворенні ендогенного оксиду азоту переважно беруть участь верхні дихальні шляхи. При цьому в порожнині носа утворюється понад 90% оксиду азоту, з якого 50-70% NO аутоінгалірується і потрапляє в легені. Нижні дихальні шляхи також беруть участь в утворенні оксиду азоту, але в повітрі з нижніх дихальних шляхів кількість газу значно менша, ніж в повітрі, що знаходиться в порожнині носа і рота. Разом з тим встановлено, що оксид азоту може виступати в ролі нейротрансмітера, за рахунок ефектів так званих неадренергічних-нехолінергічних нейронів (NANC-нейрони), які, разом з холін- і норадренергічними провідниками автономної нервової системи, можуть представляти третій тип нервової системи. Цей тип нейронів називають ще нітритергічними. Вони описані в серці, травній системі і в дихальних шляхах, де іннервують як судинну, так і позасудинну гладеньку мускулатуру. Стимуляція NANC-нейронів приводить до біосинтезу і виділення ними NO, який за допомогою цГМФ викликає, наприклад, бронходилятацію, переважно крупних бронхів. Встановлено, що порушення продукції або руйнування оксиду азоту має значення при виникненні гіперреактивності дихальних шляхів в патофізіології бронхіальної астми. Активні радикали азоту збільшують продукцію муцина і епітеліального слизу, підсилюючи активність підслизових залоз, прискорюють рухи вій війчастого епітелію, індукують активність апікальних аніонних і базолатеральних калієвих каналів епітеліоцитів, сприяючи механічній елімінації інфекційних агентів. Як надлишковий, так і недостатній синтез оксиду азоту може бути значущим в патогенезі багатьох захворювань. Концентрація оксиду азоту зростає при запальних захворюваннях дихальних шляхів, таких як бронхіальна астма, бронхоектази, інфекції респіраторного тракту. Різке підвищення продукції оксиду азоту має місце у хворих в стані колапсу та шоку різної природи. Підвищення рівня назального NO виявлено також при алергічному риніті, системному червоному вовчаку з ураженням легень, тоді як при артеріальній гіпертензії, системній склеродермії з легеневою гіпертензією, хронічній обструктивній хворобі легень, синдромі Картагенера та муковісцидозі спостерігається його зниження. Існують дані, які вказують на визначену роль оксиду азоту в регуляції скрочувальної функції міокарду, що, можливо, пов'язано з його впливом на вегетативну нервову систему. Виявлено, що дефіцит оксиду азоту при муковісцидозі приводить до підвищення сприйнятливості до певних бактерійних інфекцій дихальних шляхів. У роботах KeenCh. (2007) показано, що низький рівень

NO у хворих на муковісцидоз корелює з хронічною синьогнойною інфекцією. Відомо, що *P. aeruginosa* здібна до анаеробного росту, використовуючи для свого дихання метаболіти оксиду азоту (NO₃- або NO₂-) як термінальні електронні акцептанти, утворюючи надійну анаеробну біоплівку. При цьому при прогресуванні муковісцидозу *P. aeruginosa* стає домінуючою опортуністичною патогенною флорою, яка проявляє стійкість до антибіотиків і фагоцитуючих нейтрофілів, що приводить до хронізації процесу. Підвищення рівня оксиду азоту, навпаки, приводить до метаболічної загибелі цих бактерій.

Для вивчення ролі ендотеліозалежного утворення оксиду азоту в регуляції легеневого кровотоку проведений ряд експериментів з гострою і хронічною гіпоксією і блокадою синтезу оксиду азоту. При цьому гостра блокада синтезу оксиду азоту приводила до посилення гіпоксичної вазоконстрикції як в дослідях на ізольованих легенях, так і в умовах *in vivo* у собак і щурів. У експерименті було показано, що судини малого круга кровообігу тварин, що знаходяться в умовах хронічної гіпоксії, втрачають здатність відповідати вазодилатацією на ацетілхолін і Са-іонофор на відміну від артерій нормальних тварин у зв'язку з порушенням NO-залежної релаксації. Ряд спостережень підтверджують той факт, що недостатнє утворення і виділення оксиду азоту є переважним механізмом розвитку гіпертензії малого круга і втрати легеневици судинами здатності відповідати вазодилатацією на ендотеліозалежні субстанції при хронічній гіпоксії. Проведені гістохімічні і імунологічні дослідження довели зниження експресії конституціональної NOS під час легеневої гіпертензії внаслідок дії гіпоксії. Крім того, хронічна гіпоксія може приводити до неадекватної вазоконстрикторної відповіді на різні стимули. Причиною цього може бути наявність рецепторів до таких вазоконстрикторних субстанцій, як серотонін і ендотелін в ендотеліальних і гладеньком'язових клітинах. Отже, їх активація супроводжується одночасним зниженням продукції ендотеліальними клітинами оксиду азоту. Окрім посиленої дії на вазоконстриктори в умовах гіпоксії може спостерігатися і неадекватна судинна відповідь на такі нейротрасмітери, як ацетілхолін, субстанція Р або ген-кальцитоніна релізінг пептид, звільнення яких з холінергічних або сенсорних нервових закінчень в умовах нормоксії викликає вазодилатацію. Розвиток і збільшення легеневої гіпертензії під час хронічної гіпоксії є результатом зростання судинного тону, поліцитемії і структуральних змін легеневици артерій у вигляді проліферації гладеньких міоцитів. Постійні інгаляції оксиду азоту під час хронічної гіпоксії зменшують явища гіпертрофії правого шлуночку, викликані вказаними змінами. До теперішнього часу залишається невиясним, чи є порушення утворення оксиду азоту легеневици ендотелієм первинним або вторинним в результаті розвитку захворювань з явищами легеневої гіпертензії. Але, так або інакше, прогресування легеневої гіпертензії знаходиться під впливом місцевої дії оксиду азоту. В даний час відомо, що оксид азоту постійно утворюється в тканинах з L-аргініну і його аналогів під дією ферменту NO-

синтази (NOS): $L\text{-аргінін} + O_2 \rightarrow L\text{-цитрулін} + NO$. Ресинтез L-аргініну з L-цитруліну каталізується аргінінсукцинатсинтазою і аргінінсукцинатліазою. Ендотеліальний механізм утворення оксиду азоту з L-аргініну активується при порушеннях кровотоку і при дії ацетілхоліну, брадикініну, субстанції Р, гістаміну і факторів агрегації тромбоцитів. L-аргінін - умовно незамінна амінокислота, вперше виділена в 1886 р. E. Schulze і E. Steiger, а її структура встановлена E. Schulze і E. Winterstein в 1897 р. Аргінін (аміно-s-гуанідінвалеріанова кислота) – це діаміномонокарбонова амінокислота, в молекулі якої, окрім аміногрупи, є амідінова група ($NH_2-C=NH$). Молекулярна маса аргініну складає 174,3 г/моль. Ця амінокислота має основні властивості (ізоелектрична точка при $pH = 10,76$) і утворює безбарвні кристали, що розчиняються у воді. Аргінін міститься в багатьох рослинних і тваринних білках, а деякі прості білки клітинних ядер спермійв риб – протаміни – містять близько 80% аргініну. Вільна аргінінфосфорна кислота – продукт фосфорилування аргініну – міститься в м'язах безхребетних тварин. Аргінін розпадається на амінокислоту орнітин і сечовину під дією ферменту аргінази, а також при лужному гідролізі. Ця реакція грає важливу роль в утворенні сечовини в печінці ссавців. L-аргінін є попередником синтезу білків і багатьох біологічно активних молекул, таких як орнітин, пролін, поліаміни, креатин і агматин. Однак головна роль L-аргініну в організмі людини – бути субстратом для синтезу оксиду азоту. У дорослої і здорової людини аргінін виробляється організмом в достатній кількості. В той же час, у дітей і підлітків в періоді інтенсивного зростання, у літніх людей, при деяких спадкових захворюваннях, при стресових станах, пов'язаних з інтенсифікацією білкового та креатинового обміну, інфекційних захворюваннях (в тому числі септичних станах), відновленню після травм, при загоєнні ран при хірургічних втручаннях, опіках рівень синтезу L-аргініну часто недостатній, у зв'язку з чим дана амінокислота в необхідних кількостях повинна потрапляти в організм зовні. Основним постачальником ендогенного аргініну є обмін білка в організмі, однак ендогенний синтез аргініну не відіграє важливої ролі в регуляції гомеостазу здорових дорослих. L-аргінін використовується в організмі як будівельний і енергетичний матеріал, а також функціонує як сигнальна молекула. Він містить позитивно заряджену R-групу і у великій кількості входить до складу основних білків. З аргініну, як глюкогенної амінокислоти, утворюється D-глюкоза і глікоген. Аргінін стимулює утворення ряду цитокинів, а також вивільнення з гіпофіза гормону росту і пролактину, а з підшлункової залози глюкагону і інсуліну, а також активує вуглеводний і ліпідний обміни. Різностороння участь аргініну в метаболізмі визначає широкий спектр його терапевтичної дії. L-аргінін, а також багаті ним пептиди і білки, знижують ріст патогенної мікрофлори, що пов'язано з високим позитивним зарядом його бічного ланцюга і негативним зарядом зовнішньої стінки бактерій. Дана амінокислота збільшує м'язову масу, зменшує об'єм жирової тканини, сприяє нормалізації стану сполучної

тканини. Аргінін бере участь в комунікації між нервовими клітинами і покращує пам'ять, збільшує бадьорість і знижує депресію, укріплює імунітет, підвищує швидкість загоєння ран, резистентність до інфекційних захворювань і ранніх стадій канцерогенезу. Позитивний ефект інфузії аргініну спостерігається при сепсисі. При цьому велика частина ефектів, що приписуються аргініну, виконується його метаболітом - оксидом азоту. У дослідженнях G. Eby і співавт. (2006) було показано, що L-аргінін перешкоджає розвитку аритмій шляхом стабілізації рівня оксиду азоту в синусовому вузлі. Результати дослідження A. Siani з соавт. свідчили про значне зниження артеріального тиску у здорових добровольців, які були переведені на збагачену L-аргініном дієту. Згідно даним Kielar і співавт. (2004), регулярне призначення L-аргініну сприяло поліпшенню загального стану хворих на ішемічну хворобу серця. Численні дослідження свідчать про те, що тривале призначення L-аргініну супроводжувалося пригнібленням колагеніндукованої агрегації тромбоцитів, інгібуванням коагуляції і/або активацією фібринолізу, поліпшенням властивостей реології крові. У дослідженні A. Minin (2005) було показане, що L-аргінін прискорює регенерацію печінки при її токсичному ураженні. Крім того, ця амінокислота може застосовуватися для профілактики і лікування цирозу печінки і жирового гепатозу. У дослідженнях Васильевой Е.М. і співавт. (1999) проводилося вивчення впливу L-аргініну на АТФазну активність у дітей з бронхіальною астмою. При цьому в роботі було показано, що L-аргінін в малих дозах викликає достовірне зниження Na/K-АТФази. Враховуючи, що цей ефект настував швидко і не залежав від присутності іонів кальцію, вірогідніше припустити, що він пов'язаний з активацією індукованої ізоформи NOS.N. Nagaya і співавтори (2001) встановили позитивний ефект L-аргініну на гемодинаміку і здатність переносити фізичне навантаження у пацієнтів з прекапілярною легеневою гіпертензією, які приймали перорально L-аргінін в дозі 0,5 г/10 кг маси тіла 3 рази на добу в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні. При цьому було встановлено значне підвищення концентрації L-цитруліну в плазмі крові, що вказує на посилення продукції оксиду азоту, зниження на 9% середнього легеневого артеріального тиску (з 53 ± 4 мм рт.ст. до 48 ± 4 мм рт.ст.; $p < 0,05$) і на 16% – резистентності легених судин (з $14,8 \pm 1,5$ од. Вуда до $12,4 \pm 1,4$ од. Вуда; $p < 0,05$), а також помірне зниження системного артеріального тиску (з 92 ± 4 мм рт.ст. до 87 ± 3 мм рт.ст.; $p < 0,05$). Застосування L-аргініну протягом 1 тижня привело до незначного підвищення максимального споживання кисню (з 831 ± 88 мл/хв. до 896 ± 92 мл/зв.; $p < 0,05$) і значного зниження нахилу кривої залежності хвилинної вентиляції від продукції вуглекислого газу (VE/VCO_2 slope) (з 43 ± 4 до 37 ± 3 ; $p < 0,05$). В роботах H. Grasemann і співавт. (2006) було з'ясовано, що інгаляційне призначення L-аргініну при муковісцидозі приводило до швидкого тимчасового поліпшення функції легенів, пов'язаного з утворенням оксиду азоту. За даними Nagaya N. і співавт. (2001). терапевтична ефективність L-аргініну обумовлена змінами

проліферації та апоптозу клітин гладеньких м'язів легеневої артерії, які є точкою впливу L-аргініну в регуляції легеневої гіпертензії. L-аргінін здатен регулювати, в умовах експериментальної гіпоксії, гіпоксичну легеневу гіпертензію, а також сприяє структурній ремодуляції васкулярних змін шляхом промоції продукції оксиду азоту і, як наслідок, інгібіції ендотеліну-1. В дослідженнях Yang J.P. та співавт. (2000) також показано, що структурне ремодулювання легневих артерій та ендотелію при гіпоксії полягає у зниженні величини середнього тиску, а також нормалізації рівня ендотеліну-1. Останні дослідження показали, що в патогенезі різних легневих розладів важливу роль грає аргіназа, що перетворює L-аргінін в L-орнітин і сечовину. При цьому збільшення активності цього ферменту у хворих на хронічну обструктивну хворобу легенів, бронхіальну астму, муковісцидоз може сприяти розвитку за рахунок зниження утворення оксиду азоту обструкції і гіперреактивності дихальних шляхів, викликаючи скорочення синтезу оксиду азоту, як має бронхолітичну дію. Крім того, в результаті зниження L-аргініну підвищується виробництво пероксинітриту, що має проконтракtilьну і прозапальну дію. Збільшення синтезу L-орнітину може також сприяти ремоделюванню дихальних шляхів при цих захворюваннях. L-орнітин є попередником поліамінів і L-проліну, і ці продукти обміну речовин можуть сприяти проліферації клітин і колагену. Тривале підвищення аргінази може приводить і до інших фіброзних порушень легенів, зокрема ідіопатичного фіброзуючого альвеоліту. Нарешті, збільшення активності аргінази пов'язано з первинними і вторинними формами легеневої гіпертензії в результаті зниження рівня судинорозширювального оксиду азоту. Низькі концентрації L-аргініну, може привести не тільки до зниження оксиду азоту або NO-синтази, але і до збільшення активних форм кисню, які сприяють пошкодженню тканин. Було показано, що активність аргінази збільшується в мокроті хворих на муковісцидоз. Ці спостереження є додатковими доказами наявності порушення метаболізму L-аргініну при даному захворюванні. За даними Grasemann H. з співавт. (2006) вміст аргінази в плазмі крові був значно підвищений при загостренні муковісцидозу в порівнянні з контрольною групою. При цьому високий вміст аргінази в крові пацієнтів з муковісцидозом може привести до дефіциту L-аргініну і тим самим сприяти недостатньому утворенню оксиду азоту в дихальних шляхах і порушенню легеневої функції. Доказом підвищеної системної активності аргінази при муковісцидозі є дослідження Grasemann H. з співавт. (2005), в яких було показано, що пероральне введення добавок з L-аргініну в разовій дозі 200 мг/кг маси тіла приводило до більш значного збільшення L-орнітину в плазмі крові хворих на муковісцидоз в порівнянні із здоровими. Ці дані показують, що перетворення L-аргініну під дією аргінази посилюється при муковісцидозі, що може привести до зниження доступності L-аргініну для синтезу оксиду азоту. В дослідженнях *invitro* було показано, що підвищення антибіотичної сприйнятливості *P. aeruginosa* в біоплівці поз'язано саме з L-аргініном

через NO-опосередкований механізм. У зв'язку з цим збільшення вироблення ендogenousного оксиду азоту шляхом додаткового введення L-аргініну є одним з перспективних методів лікування хворих на муковісцидоз з метою підвищення захисту проти патогенної флори, зокрема *P. aeruginosa*. Крім того, за даними V.N. Izgut-Uysal з співавт. (2004), призначення L-аргініну суттєво збільшує фагоцитоз макрофагами черевини. Значення екзогенного введення L-аргініну полягає у можливості модуляції продукції оксиду азоту, з однієї сторони, та досягненні приблизної фізіологічної норми його в організмі, з іншої. Дані багатьох досліджень свідчать про можливість цілеспрямованого впливу на шлях перетворення L-аргініну у ендотелії судин організму людини до оксиду азоту. Цього можливо досягти шляхом застосування різних форм L-аргініну, зокрема у вигляді добавок до їжі, пероральних, а також розчинних внутрішньовенних форм. L-аргінін всмоктується в тонкому кишківнику й транспортується в печінку, де основна його кількість метаболізується в орнітиновому циклі. Частина L-аргініну, що не метаболізувалася в печінці, використовується як субстрат для продукції оксиду азоту. Слід зазначити, що значна частина аргініну легко метаболізується мікрофлорою кишківника і не поступає в кров'яне русло. Всмоктування аргініну з травного тракту особливо знижується при різних дисбактеріозах, що супроводжуються зменшенням рН. Тому в останній час для перорального застосування аргініну пропонуються різні його похідні, які майже повністю всмоктуються в кров'яне русло, проте найбільш ефективним шляхом доставки аргініну в організм залишається внутрішньовенна інфузія. Власний досвід застосування L-аргініну у вигляді внутрішньовенної інфузії аргініну гідрохлориду в терапії дітей, хворих на муковісцидоз, показав його позитивний вплив. Було встановлено, що зміст оксиду азоту у дітей, хворих на муковісцидоз був в 2 рази нижчим, ніж у здорових однолітків ($5,96 \pm 0,37$ мкмоль/л проти $10,02 \pm 0,93$ мкмоль/л, відповідно, $p < 0,05$). При цьому виявлений тісний кореляційний зв'язок між рівнем тиску в легеневій артерії і вмістом оксиду азоту в крові обстежених хворих ($r = -0,55$). Внутрішньовенна інфузія L-аргініну в дозі 5-10 мл/кг/добу протягом 7 днів дітям, хворим на муковісцидоз, приводила до відновлення вмісту оксиду азоту в плазмі крові ($8,71 \pm 0,47$ мкмоль/л), зменшенню рівня легеневого тиску (з $39,2 \pm 2,3$ мм рт.ст. до $29,8 \pm 1,9$ мм рт.ст., $p < 0,05$), підвищенню фракції викиду (з $62,1 \pm 2,1\%$ до $69,8 \pm 2,3\%$, $p < 0,05$). Слід підкреслити, що при цьому надмірного вазодилатаційного ефекту за межами фізіологічного діапазону нами не спостерігалось. Прийом L-аргініну не викликав розвитку надмірного гіпотензивного ефекту, ортостатичної дизрегуляції або рефлекторної тахікардії. Таким чином, багатопланова роль L-аргініну в метаболізмі обумовлює широкий спектр його клінічної ефективності. L-аргінін, будучи умовно незамінною амінокислотою, необхідний для забезпечення фізіологічної потреби, при патологічних станах забезпечує ефективне відновлення гомеостазу. Результати проведених численних, а

також власних досліджень підтверджують користь застосування L-аргініну при бронхолегеневих розладах, зокрема в дитячому віці.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ

Сорока Ю.А.,

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького.

Бронхиальная астма по современным воззрениям- это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся распространенной, но вариабельной обструкцией бронхиального дерева, частично обратимой спонтанно или под влиянием терапии, возрастающей гиперчувствительностью к различным стимулам, гиперреактивностью бронхов, (повышенной чувствительностью к различным ирритативным факторам). Гиперреактивность бронхов обусловлена действием на слизистую как специфических (атопических), так и неспецифических (вирусных, бактериальных) факторов внешней среды. Основой хронического воспаления при бронхиальной астме (БА) является аллергический его генез.

БА в настоящее время рассматривается как наследственно детерминированное заболевание. Однако следует заметить, что наследуется не собственно БА, а предрасположенность к атопии.

Эпидемиологические исследования, проводимые в различных странах, в том числе и в Украине, показали, что БА относится к числу самых распространенных заболеваний в мире. Резкий подъем заболеваемости БА наблюдается преимущественно в регионах с развитой промышленностью. Увеличилось число случаев с тяжелым течением заболевания, приводящим к ранней инвалидизации и даже к летальному исходу. БА значительно «помолодела», ретроспективный анализ заболеваемости показал, что более чем в 50% случаев первые проявления болезни отмечаются уже в раннем детском возрасте, а в 15%-на первом году жизни. Причинами роста заболеваемости астмой, кроме генетических факторов риска, являются: увеличение числа детей, находящихся на искусственном вскармливании, воздействие аэрополлютантов, рост заболеваемости вирусными инфекциями, распространенность курения среди будущих матерей, изменения качества питания детей, издержки комфорта быта (герметизация помещений, ковровые покрытия, кондиционирование воздуха и пр.).

Этиология и патогенез бронхиальной астмы. Становление БА как заболевания, имеющего аллергически-воспалительную основу, тесно связано не только с воздействием на организм ребенка различных антигенов, но с большим влиянием ряда генетических предрасполагающих и экологических факторов. В подавляющем большинстве случаев астма у детей атопическая. Преимущественное значение в развитии БА придается аллергенам растительного и животного происхождения, а также

некоторым химическим веществам, проникающим в организм через дыхательные пути. К ингалянтам животного происхождения - клещи домашней пыли, перо птиц, шерсть и перхоть домашних животных, волосы и перхоть человека, насекомые (вернее, частицы их тел, а также эманации пчел, тараканов, клещей бабочек и др.), сухой корм для аквариумных рыбок. Меньшее значение в развитии БА имеет пищевая аллергия. Все внешнесредовые факторы риска развития БА разделяют на три большие группы: индукторы, усилители и триггеры.

Индукторы (экзогенные специфические факторы)- это чужеродные белки и химические частички с небольшой молекулярной массой, которые могут спровоцировать иммунный ответ. К ним относят ингаляционные аллергены растительного и животного происхождения, ряд пищевых аллергенов, химические вещества.

«Усилители»- агенты, которые находятся во внешней среде (вирусы, различные поллютанты (озон, выхлопные газы, табачный дым и др.), эндотоксины. «Усилители» способные усугублять и даже вызывать воспаление в дыхательных путях, однако они не могут вызывать иммунный ответ с преобладанием функции Th-хелперов 2-го типа с последовательной продукцией IgE.

Триггеры («провокаторы»)-агенты, вызывающие обострение БА, путем усиления гиперреактивности бронхов на короткий промежуток времени без развития воспаления в стенке бронхов. К триггерам относят гистамин, метахолин, лекарства, пассивное курение, физические и психоэмоциональные нагрузки, изменение метеоусловий, холодный воздух, резкие запахи, экологические воздействия. При определенных условиях, в качестве триггеров, могут действовать индукторы и усилители.

Несмотря на неспособность усилителей и триггеров вызывать иммунный ответ, их роль в качестве факторов риска развития БА у лиц с генетической предрасположенностью весьма значительна. Выявление подобных факторов риска оказывает большую помощь в проведении активных профилактических мероприятий, что способствует снижению частоты обострений астмы.

Исходя из современного определения БА, основным патогенетическим звеном в развитии заболевания является хронический воспалительный процесс в стенке бронхов, имеющий аллергическое происхождение. Этот воспалительный процесс координируется Т-лимфоцитами-хелперами 2-го типа, которые, как известно, секретируют ряд цитокинов, в состав которых входят интерлейкины (IL-4, IL-5), играющих ключевую роль в развитии аллергического воспаления в бронхах и способствующие повышенному синтезу IgE.

Аллергический воспалительный процесс в своем развитии проходит три стадии:

- первая - иммунологическая, когда под влиянием различных аллергенов образуются антитела или происходит сенсibilизация лимфоцитов.

- вторая – патохимическая, во время которой после повторного воздействия аллергенов из тучных клеток высвобождаются медиаторы воспаления: гистамин, серотонин, брадикинин, простагландины, ацетилхолины, лейкотриены и др.
- третья – патофизиологическая, которая проявляется клиническими симптомами астмы. Ведущим клиническим синдромом при БА является обструкция дыхательных путей, протекающая в виде:
 - острой обструкции, обусловленной преимущественно спазмом гладкой мускулатуры
 - подострой обструкции, что в большей степени связано с отеком слизистой бронхов
 - хронической обструкции, обусловленной гиперсекрецией вязкой слизи, вызывающей обтурацию терминальных отделов бронхиального дерева.
 - прогрессирующей обструкции, обусловленной склеротическими изменениями в стенке бронхов в результате их ремоделирования.

Знание указанных типов обструкции дыхательных путей очень важно для клинициста как для определения объема терапии, так и для прогноза заболевания. Первые три типа обструкции представляют собой обратимый процесс, когда просвет бронхов может вернуться к нормальному состоянию самостоятельно или под влиянием проводимой терапии. Прогрессирующая обструкция приводит к необратимым процессам в дыхательных путях - фиброзу.

Течение отмеченного аллергического воспалительного процесса (аллергической реакции) протекает по немедленному типу. В реакциях немедленного типа главная роль принадлежит реакинам, вступающим во взаимодействие с антигеном. В первую очередь это IgE, который образует комплекс на поверхности мембран тучных клеток слизистой бронхов (или других клеток воспаления). Вследствие реакции антиген-антитело на мембранах тучных клеток высвобождаются медиаторы воспаления. Важно отметить, что признаки воспаления в дыхательных путях у детей обнаруживаются не только в период обострения заболевания, но и во время наступившего клинического благополучия, что подтверждено морфологическими исследованиями биоптатов слизистой бронхов. Это является одним из оснований для проведения длительной противовоспалительной терапии, отсутствие которой рано или поздно приводит к перестройке (ремодулинг) бронхиального дерева и склерозу. По последним сведениям у детей с тяжелым и длительным течением заболевания признаки фиброза обнаруживаются через несколько (через 4 и более) лет. Данные биопсии констатируют в субмукозном слое бронхов

гипертрофию желез, вырабатывающих слизь, утолщение мышечных волокон, увеличение диаметра сосудов, а также изменения в базальной мембране эпителия. Указанные изменения приводят к стойкому утолщению бронхиальной стенки и постепенному уменьшению просвета бронхов. На сегодняшний день положительно повлиять на обратную перестройку поврежденной бронхиальной стенки могут только ингаляционные кортикостероиды.

Об аллергически-воспалительной основе БА свидетельствует обнаружение в слизистой оболочке дыхательных путей инфильтратов, содержащих эозинофилы, тучные клетки, лимфоциты, эпителиальные клетки. В результате иммунологических процессов, выделяемые из клеток медиаторы, вызывают спазм гладкой мускулатуры, отек слизистой бронхов и гиперсекрецию слизи. Из названных клеток, участвующих в воспалении, особую роль играют эозинофилы, которые рассматриваются как биомаркеры БА, т.е. эозинофильное воспаление является патогномоничным для астмы.

Учитывая генетическую детерминированность иммунных (атопических) реакций, необходимым методом диагностики БА является установление наследственной предрасположенности ребенка к атопии. Согласно научным представлениям последних лет в геном человека входят гены, индуцирующие болезнь и гены, контролирующие ответ на терапию. В развитии атопии участвуют около 20 известных на сегодня генов. Характер наследования при БА – полигенный. Изучение родословной пробанда клинико - генеалогическим методом является неотъемлемой частью диагностики заболевания.

Клиника бронхиальной астмы. Клиническая картина БА определяется обострением заболевания, т.е. наличием приступа экспираторного удушья и/или спазматического, преимущественно ночного кашля или наступившей ремиссией. В типичных случаях диагностика обострений, особенно у детей старшего возраста, затруднений не вызывает. Обычно экспираторной одышке предшествует так называемый период предвестников, характеризующийся беспокойством ребенка, раздражительностью, нарушением сна, вазомоторными нарушениями носового дыхания, зудом в носу, ринитом, ощущением першения в гортани, чиханием и, наконец, мучительным сухим приступообразным кашлем. Приступообразный непродуктивный кашель сопровождается дыхательным дискомфортом и нарастающими свистящими хрипами, слышимыми на расстоянии (так называемые, дистанционные хрипы). При аускультации легких в этот период на всем их протяжении масса разнообразных сухих хрипов в большем количестве, чем дистанционных. Апогеем обострения БА является выраженная одышка с затрудненным и продолжительным выдохом. Приступ удушья чаще развивается ночью или в утренние часы. Больные в момент приступа ведут себя беспокойно, мечутся в постели, как бы не находя себе место, особенно это касается детей раннего возраста. Старшие дети могут предъявлять жалобы на

головную боль, боль в животе вследствие чрезмерного напряжения мышц брюшной стенки. У больных выражено чувство страха, они стараются во время приступа удушья найти наиболее удобное положение тела, которое облегчает выдох. Как правило, это приподнятая грудная клетка, фиксация плечевого пояса, положение сидя, опираясь руками вперед или на колени.

При объективном обследовании больного ребенка в момент приступа удушья обнаруживается эмфизематозное вздутие грудной клетки, над которой перкуторно определяется коробочный звук. Параметры, характеризующие относительную сердечную тупость сужены, отмечается низкое стояние нижней границы легких. При выслушивании легких обнаруживается масса не только сухих хрипов, но и влажных. Хрипы выслушиваются с двух сторон. Сухие хрипы больше слышно на выдохе, влажные – как на выдохе, так и на вдохе. Важно заметить, что чем младше ребенок, тем больше у него преобладает количество влажных хрипов. В подобных случаях, подчеркивая особенность течения БА у детей раннего возраста, говорят о «влажной» астме.

Температура тела во время приступа удушья, как правило, нормальная. Однако у детей первых лет жизни может отмечаться субфебрилитет без признаков какого-либо инфекционного процесса. Продолжительность бронхиальной обструкции может составлять от 30 минут до нескольких часов, а в отдельных случаях, например, при развитии астматического статуса (*status asthmaticus*) она может сохраняться в течение нескольких дней.

Под влиянием терапии или, в легких случаях самопроизвольно, наступает облегчение. Больные начинают откашливать прозрачную, густую мокроту, восстанавливается проходимость бронхов, уменьшается одышка и дыхание становится свободным. Имевшийся во время приступа цианоз лица исчезает.

Клиническую картину БА целесообразно дополнить некоторыми особенностями ее течения у детей раннего возраста, (первых двух-трех лет жизни), что важно для своевременной постановки диагноза и назначения адекватной терапии. Ретроспективный анализ диагностики БА у детей старшего возраста показал, что более чем в половине случаев первые клинические симптомы, позволяющие утвердительно говорить о заболевании, имели место в раннем возрасте. Пролонгация с постановкой диагноза вела только к утяжелению заболевания ввиду отсутствия соответствующей терапии.

Среди особенностей течения и, соответственно, диагностики БА у детей раннего возраста следует учитывать следующее:

- постепенное нарастание бронхиальной обструкции в течение нескольких дней (ринит → кашель → затрудненное дыхание)
- смешанный характер одышки (экспираторная и инспираторная)
- преобладание психомоторного возбуждения при приступе

- затяжной характер бронхиальной обструкции
- затяжной характер обструктивного синдрома, несмотря на лечение
- более частое сочетание БА с другими проявлениями атопии
- субфебрилитет на третий-четвертый день обострения, связанный с несовершенством терморегуляции
- менее выраженный положительный эффект в сравнении со старшими детьми от применения симпатомиметиков и холинолитиков
- затяжной послеприступный период «компенсированный» обструкции
- быстрое развитие эмфизематозного вздутия грудной клетки и более частая возможность возникновения ателектазов, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания у детей первых лет жизни.

В силу отмеченных выше особенностей дебюта БА у детей раннего возраста диагноз устанавливают поздно, нередко в состоянии астматического статуса.

Астматический статус – это качественно отличающееся течение БА, которое характеризуется тяжелым, затянувшимся состоянием удушья более 6 часов, отсутствием положительной клинической динамики от применения β_2 -агонистов. К причинам развития астматического статуса или, как сейчас принято в педиатрии говорить «асфиксического синдрома», кроме поздней диагностики, относятся: интеркуррентная инфекция, передозировка β_2 -агонистов, медикаментозная аллергия, (прежде всего, на антибиотики), быстрая отмена системных глюкокортикоидов при длительном их применении, пубертатный возраст.

Клиническая картина астматического статуса характеризуется крайне тяжелым общим состоянием, спутанностью или отсутствием сознания вследствие гипоксической комы, выраженной дыхательной недостаточностью по обструктивному типу, наличие метаболического ацидоза, развитие «немного легкого», снижением артериального давления, брадикардией.

В детском возрасте градация клинического течения астматического статуса на стадии, заимствованные у терапевтов, мало приемлемо в силу трудностей их дифференцирования. Поэтому в практике принято выделять вышеупоминавшийся «асфиксический синдром». В существующее ныне понятие «астма физического напряжения» не укладывается какой-то

отдельный клинико-патогенетический вариант БА. Физическую нагрузку у больных астмой с гиперреактивностью бронхов следует рассматривать как один из триггеров, индуцирующих приступ бронхиальной обструкции.

Среди различных вариантов БА особое место занимает, так называемая, аспириновая астма, основным признаком которой является связь приступов удушья с непереносимостью нестероидных противовоспалительных средств. Она часто сочетается с поллинозом и синуситами, и получила название «астматической триады». В основе аспириновой астмы лежит нарушение метаболизма арахидоновой кислоты с повышенным образованием лейкотриенов, обладающих выраженным бронхоспастическим эффектом.

Критерии диагностики бронхиальной астмы у детей

Из клинических критериев следует выделить следующие:

- периодичность возникновения симптоматики (спазматического кашля, приступов удушья)
- наличие преимущественно ночных или предутренних приступов удушья и спастического кашля
- сезонные обострения заболевания, особенно, в период цветения некоторых трав и деревьев
- чрезмерные физические нагрузки у детей с выраженной гиперреактивностью бронхиального дерева
- семейный атопический и медико-генетический анамнез
- рецидивирующий визинг (wheezing), т.е. шумное свистящее дыхание с удлинённым выдохом у детей раннего возраста, повторившееся 3 и более раз

Среди результатов дополнительных методов исследований в состав диагностических критериев входят:

- эозинофилия в периферической крови
- наличие эозинофилов в лаважной жидкости бронхов и в биоптатах из участков воспаления слизистой бронхов
- повышение содержания IgE

- нарушение функции внешнего дыхания (ФВД) по данным пикфлоуметрии
- обнаружение при микроскопии мокроты кристаллов Шарко-Лейдена и спиралей Куршмана.

Более углубленное обследование с определением уровня специфических антител, медиаторов воспаления, изучением системы интерлейкинов, исследование иммунного статуса и т.п. проводится по показаниям в специализированных научно-исследовательских учреждениях. Следует заметить, что не все перечисленные дополнительные исследования можно провести у детей раннего возраста в силу невозможности выполнения ими определенных тестов. В клинической практике диагноз БА у детей устанавливается преимущественно на основании тщательного изучения клинико-анамнестических данных.

Неотъемлемой частью в постановке диагноза БА считается проведение дифференциальной диагностики с рядом заболеваний, в клинической картине которых одним из ведущих синдромов является бронхиальная обструкция. К таковым относятся: обструктивный бронхит, острый бронхолит, наследственные и врожденные заболевания бронхолегочной системы и др.

Классификация бронхиальной астмы.

Учеными различных стран под эгидой ВОЗ в 1995 г. разработана «Глобальная стратегия лечения и профилактика бронхиальной астмы» (GINA), пересмотр проведен в 2002г., и последний – в 2006г. Для использования в Украине данная документация регламентирована приказом МЗ от 27.12.2005г. за №767. По консенсусу БА рассматривается как «хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором играет роль многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление вызывает сопутствующее повышение гиперреактивности дыхательных путей, приводящее к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышке, чувству стеснения в груди и кашлю, особенно ночью или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности бронхиальной обструкцией, которая является обратимой или спонтанно, либо под влиянием лечения». Попытки классифицировать по этиологическому фактору далеко не всегда могут увенчаться успехом, поэтому выделение форм заболевания (атопическая, инфекционно-аллергическая, смешанная) международным консенсусом подвергается сомнению. По течению предусматривается БА интермиттирующая и персистирующая. С практической точки зрения определение степени тяжести заболевания имеет первостепенное значение,

так как именно тяжесть течения БА является ключевым моментом диагностики и тактики лечения больного (см. табл. №1).

Таблица 1.

Классификация тяжести бронхиальной астмы по клиническим признакам перед началом лечения.

Степень	Приступы днем	Приступы ночью	Пикфлоуметрия
Степень 1 интермиттирующая легкая	Реже 1 раза в неделю	Не более 2 раз в месяц	80% и более от N Вариабельность менее 20%
Степень 2 персистирующая легкая	1 раз в неделю	Чаше 2-х раз в месяц	Не менее 80% вариабельность 20-30% от N
Степень 3 персистирующая средней тяжести	Ежедневно, ухудшают физическую активность	Чаше 1 раза в неделю	60-80% от N вариабельность более 30%
Степень 4 персистирующая тяжёлая	Ежедневно, физическая активность ограничена	Часто	Менее 60% от N вариабельность более 30%

Использование международного консенсуса по трактовке степени тяжести БА исключает вполне предвидимые трудности и субъективизм в постановке диагноза, так как, согласно инструкции, «наличие у больного хотя бы одного из показателей той или иной степени тяжести достаточно для того, чтобы отнести больного к этой категории». В классификации необходимо указывать периоды течения заболевания: обострение или ремиссия. О ремиссии говорят, если контроль над астмой достигнут на протяжении не менее 3-х месяцев.

В диагнозе необходимо также указывать возможные осложнения, к которым относят: эмфизема легких, легочное сердце, пневмосклероз, ателектазы легких, спонтанный пневмоторакс и другие.

В последнем пересмотре международного консенсуса по астме (GINA 2006г.) предлагается о степени тяжести БА судить по уровню её контроля (см. табл.№2).

Таблица 2.

Уровень контроля БА.

Характеристика	Контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы	Нет (дважды или менее в неделю)	Более 2 раз в неделю	3 или более признака, характерных для частично контролируемой БА, в течение недели
Ограничение физической активности	Нет	Может быть	
Ночные симптомы	Нет	Могут быть	
Необходимость в симптоматических средствах или средствах неотложной терапии	Нет (дважды или менее в неделю)	Более 2 раз в неделю	
Функция легких	Нормальная	<80% от прогнозируемой или персонально наилучшей (если известно)	1 раз в течение недели
Осложнения	Нет	1 или более в год	

Однако представленные в таблице №2 характеристики уровней контроля БА основаны на соглашении экспертов и пока не утверждены для практического применения.

Лечение бронхиальной астмы. Основными составляющими терапии больных астмой являются: лечение в период обострения, базисная терапия и сопутствующая.

Лечение в период обострения заключается в оказании неотложной помощи во время приступа удушья, восстановление нормальной функции дыхательных путей, предотвращение развития необратимой обструкции и предупреждение, тем самым, летального исхода. Купирование приступа бронхиальной обструкции проводится ингаляционными β_2 -агонистами короткого действия и, в отдельных случаях, системными глюкокортикоидами, вводимыми парентерально. Из β_2 -агонистов короткого действия применяются только селективные препараты, практически не обладающие побочными действиями, не блокирующие β_2 -

адренорецепторы даже при длительном их применении, купирующие бронхоспазм независимо от причин его происхождения. К ним относятся: сальбутамол (вентолин, саламол и др.) в максимальной суточной дозе 400 мкг; фенотерол (беротек), тербуталин (бриканил) 1000 мкг/сут. Наиболее эффективным и безопасным из бронходилататоров является сальбутамол (вентолин).

В педиатрической практике для оказания ургентной помощи при БА применяются также холинолитики, используемые для ликвидации холинэргического компонента бронхоконстрикции. Их применение перспективно у детей раннего возраста потому, что холинэргическая иннервация у них более выражена в крупных и средних бронхах, которые и являются шоковой зоной при обострении БА. Представителем холинолитиков является ипратропиума бромид (атровент), который назначают по 1 ингаляции (0,02 мкг) 3 раза в сутки. Значительно усиливается эффект при комбинации холинолитика с симпатомиметиками. Комбинированными препаратами являются: беродуал (ипратропиума бромид + фенотерол) по 1 ингаляции 3 раза в сутки и комбивент (ипратропиума бромид+сальбутамол) по 1 ингаляции 2-3 раза в сутки.

Для детей доставка сальбутамола проводится с помощью бебихалера, спейсера, волюматика. Разовая доза сальбутамола (вентолина) для ингаляций через спейсер составляет 100-200 мкг, причем для детей до двух лет – 200 мкг, старшим – 100 мкг. Самым лучшим методом доставки вентолина в ургентных случаях является метод с использованием небулайзера. При использовании небулайзера разовая доза вентолина в небулах (пластиковые ампулы по 2,5 мл, содержащие 2,5 мг сальбутамола) для детей до 5 лет-0,1 мл/кг массы тела, старше 5 лет – по 2,5 мл на одну ингаляцию. В первый час терапии при тяжелом приступе удушья можно провести 3 ингаляции через спейсер или небулайзер в той же дозе через каждые 20 мин. Те же методы доставки можно использовать и для других спазмолитиков (атровент, беротек, беродуал).

Системные глюкокортикоиды при обострениях БА применяются в случаях, когда астматический приступ продолжается более 3-х дней, если имеется резистентность к β_2 -агонистам, или если ребенок в момент развития приступа находился на лечении ингаляционными глюкокортикоидами. Абсолютным показанием к назначению системных глюкокортикоидов является астматический статус. Системные глюкокортикоиды в ургентных случаях предпочтительно вводить парентерально в дозах по преднизолону: детям до 1 года -1-2 мг/кг/сут, в возрасте 1-5 лет – 20мг/сут, старше 5 лет – 30 мг/сут.

Базисная терапия является обязательным компонентом реабилитации больного БА, т.к., согласно последним исследованиям, аллергический, воспалительный процесс в бронхах продолжается и в послеприступном периоде, который, в конечном итоге, приводит к ремодулированию бронхиального дерева и развитию фиброза. Основными научно обоснованными принципами базисной терапии считают: проведение

длительной противовоспалительной терапии; в зависимости от тяжести заболевания «ступенчатый» подход к лечению, достижение эффективного контроля астмы и улучшение качества жизни ребенка.

Основой базисной терапии БА в настоящее время однозначно являются ингаляционные глюкокортикоиды (ИГК). ИГК показаны при всех степенях тяжести персистирующей БА. В педиатрической практике нашли применение следующие ИГК (в скобках их торговое название): флутиказон (фликсотид), беклометазон (бекотид, бекломет), флунизол (ингакорт), будесонид (бенакорт, пульмикорт) и некоторые др. Ступенчатый подход к терапии определяет режим дозирования ИГК. Так, при интермиттирующей БА необходимости в базисной терапии нет, но если имело место тяжелое обострение, то объем терапии соответствует среднетяжелому течению персистирующей БА. При легкой персистирующей БА дозы фликсотида от 100 до 200 мкг/сут.; беклометазона – 100-400 мкг/сут.; будесонида – 100-200 мкг/сут., в зависимости от возраста. При среднетяжелом течении – фликсотид – 200-500 мкг/сут.; беклометазона – 200-800 мкг/сут.; будесонида – 200-400 мкг/сут., в зависимости от возраста. При тяжелом течении астмы дозы ИГК более высокие. Приведенные дозы соответствуют рекомендованным международным консенсусом. Минимальный курс терапии, необходимый для становления ремиссии, для всех степеней тяжести после достижения контроля БА составляет не менее 3-х месяцев с последующим постепенным (ступенчатым) снижением дозы на 50% при положительной динамике вплоть до полной отмены. В тяжелых случаях возможен переход на поддерживающую терапию (минимальная доза 1 раз в сутки вечером). Названные ИГК в терапевтических дозах имеют низкую системную биодоступность, что не грозит развитием побочных эффектов, присущих другим глюкокортикоидам.

В особо тяжелых случаях терапия дополняется назначением пролонгированных β_2 -агонистов (серевент по 25-50 мкг 2 раза в сутки), метилксантинов или антилейкотриеновых препаратов (детям с 6 лет – аколлат по 20 мг 2 раза в сутки, сингулар по 10 мг на ночь). Системные глюкокортикоиды в качестве базисной терапии БА применяются в исключительных случаях (при гормонзависимой БА).

В последние годы появились комбинированные формы противовоспалительных препаратов: серетид (фликсотид+серевент), симбикорт (будесонид + формотерол), которые благодаря своей эффективности находят применение в педиатрической практике (пока детям с 4-х лет).

Главной целью в лечении больных БА должен быть достигнут полный контроль заболевания. Достичь последнего при любой степени тяжести персистирующей БА позволяет применение серетида, выпускаемого в двух формах доставочных устройств («Эвохалер» и «Дискус») в следующих дозировках:

	Персистирующая астма		
	легкая	среднетяжелая	тяжелая
Серетид «Эвохалер», 2 вдоха, 2 раза	25/50	25/125	25/250
Серетид «Дискус», 1 вдох, 2 раза	50/100	50/250	50/500

Ранее применяемые для базисной терапии БА нестероидные противовоспалительные препараты, в настоящее время практически не применяются в виду их малой эффективности (речь идет об интале, тайледе).

В качестве сопутствующей и симптоматической терапии при БА применяют муколитики, отхаркивающие средства, иглорефлексотерапию, соляные палаты и др.

Многие дети, страдающие БА, имеют сопутствующие очаги хронической инфекции: тонзиллит, аденоиды, кариес и др. Без санации хронических очагов инфекции рассчитывать на быстрое и стойкое достижение ремиссии не приходится. Хронические очаги инфекции являются источниками различных экзогенных триггеров: вирусов, бактерий, грибов.

Профилактика бронхиальной астмы. Первичная профилактика БА проводится среди детей группы риска, в которую входят дети с отягощенной наследственностью по атопии, с проявлениями аллергии, с повышенным содержанием в крови эозинофилов и Ig E, с бронхиальной гиперреактивностью, с поствакцинальными реакциями, группа с повторяющимся визингом различной этиологии. Основные правила профилактики БА: предлагают возможно максимальное ограничение контакта с аэроаллергенами окружающей среды, рациональное питание (грудное вскармливание, гипоаллергенная диета), борьбу с курением (активным и пассивным), закаливание и другие методы физического оздоровления, медикаментозная противоаллергическая профилактика у детей с проявлениями аллергии, улучшение социальных и экологических условий быта.

Залогом успеха вторичной профилактики БА, т.е. обострений, является адекватная терапевтическая тактика, санация хронических очагов инфекции, а также соблюдение детьми врачебных рекомендаций.

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ

Рига Е.А.

Харьковский национальный медицинский университет

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) — группа заболеваний лёгочной ткани, характеризующихся, прежде всего первичным поражением альвеол и периальвеолярных тканей, и приводящих к нарушению газообмена. Считается, что ИЗЛ – довольно редкая патология легочной ткани. Большинство заболеваний, относящихся к ИЗЛ, имеет прогрессирующее течение и часто неблагоприятный исход. Для обозначения повреждения интерстиция легочной ткани был предложен термин «инфильтративная болезнь легких», который отражает, скорее всего, топику повреждения ткани легкого. Однако в педиатрической практике все же «закрепился» термин «интерстициальная болезнь легких». Существует все же терминологическая путаница, так «идиопатический фиброзирующий альвеолит» в Англии обозначали термином «криптогенный фиброзирующий альвеолит», в США — «идиопатический фиброз легких», в Японии — «идиопатический интерстициальный пневмонит». Распространенность ИЗЛ в нашей стране не сегодняшний день недостаточно изучена. ИЗЛ чаще встречаются у людей старше пятидесятилетнего возраста и в младенчестве. Семейные формы ИЗЛ зарегистрированы у 10-16% пациентов. ИЗЛ у детей коренным образом отличаются от ИЗЛ у взрослых. Так, например, идиопатический легочный фиброз, также известный как криптогенный фиброзирующий альвеолит, у взрослых регистрируется наиболее часто преимущественно после 50-летнего возраста, и не встречается в детском возрасте. А такие интерстициальные заболевания легких, как, гиперплазия нейроэндокринных клеток и легочный интерстициальный гликогеноз встречаются исключительно у детей.

Несмотря на то, что ИЗЛ являются группой различных по морфологии нарушений в легочной ткани, все же они имеют общую патофизиологическую особенность, а именно, структурное ремоделирование дистальных отделов воздухоносных путей, приводящих к нарушению газообмена. До недавнего времени, большинство исследований в изучении гистопатологии было проведено у взрослых и на животных. Существовало мнение, что ремоделирование дистальных отделов воздухоносных путей возникает в результате персистирующего воспаления в тканях легкого. С накоплением патоморфологических данных и биохимических данных, возникла парадигма в вопросах воспаления при возникновении ИЗЛ, которая сместилась в сторону обратную от классического воспаления. Заживление раны и фиброз – сложные патофизиологические процессы, которые основываются на вовлечении многочисленных типов клеток и клеточных процессов, таких

как адгезия, миграция, пролиферация, апоптоз, образование медиаторов воспаления, молекул экстрацеллюлярного матрикса и пр. Необходимо отметить, что у детей процессы фиброобразования происходят в органе, который еще продолжает развиваться, тем самым усложняя патофизиологию ИЗЛ. Большинство форм ИЗЛ связаны с повреждением дистальных отделов дыхательных путей вследствие аденовирусной инфекции или влияния органической пыли, приводят как правило к повреждению базальной мембраны альвеолоцита. Процессы апоптоза альвеолярного эпителия считаются ключевым запуском фиброза легких. На животных были продемонстрированы модели легочного фиброза в результате мутаций гена белков сурфактанта и применения блеомицина.

Этиология. В проведенных исследованиях по изучению ИЗЛ у детей установлено, что в 19-27% этиологию выявить не представляется возможным. Предполагается, что для возникновения ИЗЛ важным является наследственная предрасположенность и состояние экологической среды. Существующие причины ИЗЛ у детей можно разделить на ИЗЛ с известной этиологией и ИЗЛ с неустановленной этиологией. Классификацию ИЗЛ по этиологическому фактору приводим в табл. 1.

Таблица 1

Причины, приводящие к развитию интерстициальных заболеваний легких у детей

<i>ИЗЛ с установленной этиологией</i>	<i>ИЗЛ с неизвестной этиологией</i>
Инфекции (8-10%): Вирусные - аденовирусная инфекция, цитомегаловирусная инфекция, инфекция, вызванная вирусом Эбштейна-Барр. Бактериальные - Legionella, Mycoplasma, Chlamydia. Грибковые - Histoplasma, Aspergillus, Pneumocystis species. Паразитные – гельминтозы	Неустановленные (19-27%), так называемые неспецифические (исключение – неспецифический интерстициальный пнемонит, хроническая интерстициальная пневмония)
Условия окружающей среды (13%): Действие органической пыли (гиперсенситивный пнемонит (7-12%)), действие неорганических макрочастиц (кварц, асбест, тальк, цинк), химических испарений (серная кислота, соляная кислота, изоцианат метила), газов (кислород, хлор, диоксид азота, аммиак), радиации	Синдром легочного кровотечения (5-8%). Легочный геморрагический синдром (идиопатический легочный гемосидероз)

Лекарственные средства: противоопухолевые препараты (циклофосфамид, метотрексат, имуран, цитозина арабинозид, 6-меркаптопурин, винбластин, блеомицин, бусульфан), другие медикаменты и элементы (пеницилламин, нитрофурантоин, золото)	«Обычная» интерстициальная пневмония (2-4%) (встречается у взрослых, однако недавнее исследование продемонстрировало его развитие у подростков)
Хронический аспирационный пневмонит (4-5 %)	Лимфоцитарный интерстициальный пневмонит (6 %) (часто связывается с ВИЧ-инфекцией или СПИДом, но может быть идиопатическим)
Острый респираторный дистресс-синдром взрослых	Лимфангиоматоз (4%) Эозинофильные синдромы (2%) (хроническая эозинофильная пневмония, легочные инфильтраты с эозинофилией)
Бронхолегочная дисплазия (БЛД)	Десквамативный интерстициальный пневмонит (4-8%)
Лимфопролиферативные процессы (10 %)	Криптогенная организуемая пневмония (идиопатический облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией) также обозначаемый как криптогенная организуемая пневмония
Неоплазии (1%) (лимфома, лейкоз, гистиоцитоз Х)	Бронхоцентрический грануломатоз (1%)
Патология легочного интерстиция при нарушении метаболизма	Неаденовирусный облитерирующий бронхиолит (4%)
Предшествующие повреждения легочной ткани	Неспецифическая интерстициальная пневмония (часто связана с ДСБ, дефицит АВСА3 у детей старшего возраста)
Лизосомальные болезни (болезнь Gaucher, болезнь Ниманна-Пика)	Острый интерстициальный пневмонит (AIP)
Дегенеративные нарушения	Саркоидоз (2%)

(легочный микролитиаз (1 %))	
Первичные иммунодефицитные состояния	Легочный альвеолярный протеиноз (2%)

Отдельно выделяются ИЗЛ на фоне других заболеваний:

- Болезни соединительной ткани (2-4 %) (ювенильный ревматоидный артрит, дерматомиозит/полимиозит, системный склероз, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит, синдром Шегрена, синдром Бехчета).
- Аутоиммунные заболевания
- Легочный васкулит (нодозный полиартериит, гранулематоз Вегенера, Черджа–Стросса синдром)
- Болезни печени (хронический активный гепатит, первичный желчный цирроз печени)
- Заболевания кишечника (2%) (язвенный колит, болезнь Крона)
- Амилоидоз
- Нейрокожные заболевания (туберозный склероз, нейрофиброматоз, атаксия-телеангиэктазия)
- Облитерирующий бронхиолит
- Первичные иммунодефицитные состояния.

Клиника. Период между первыми симптомами ИЗЛ и полной манифестацией заболевания может продолжаться месяцы и годы. Клиническая картина ИЗЛ вариабельна и во многом зависит от возраста ребенка. У детей раннего возраста симптомы ИЗЛ сходны с симптомами, которые возникают в этом возрастном периоде вследствие бронхиальной астмы. Часто начало заболевания развивается бессимптомно. Яркая клиника дыхательной недостаточности имеется у детей периода новорожденности с мутациями генов сурфактантных белков. У 75% пациентов клиническая картина ИЗЛ характеризуется наличием тахипноэ и/или диспноэ, особенно у младенцев. Для новорожденных и детей грудного возраста характерным является наличие втяжения уступчивых мест грудной клетки, трудности при кормлении и повышенное потоотделение. В покое, а чаще при кормлении, может наблюдаться цианоз. У старших детей обнаруживается сниженная толерантность к физической нагрузке. Кашель, как правило, сухой и малопродуктивный у 75% больных детей, и порой, может быть единственным симптомом при ИЗЛ, даже у новорожденных. Трудности при кормлении, анорексия, повышенное потребление энергии при усиленной работе дыхательной мускулатуры часто приводят к недостаточности питания ребенка либо

снижению физического развития. Присутствие крови в мокроте может указывать на наличие легочного геморрагического синдрома или васкулита. Дети старшего возраста могут предъявлять жалобы на боли в грудной клетке. Наличие лихорадки у части больных детей может свидетельствовать в пользу инфекционного или воспалительного процесса в легких, которые часто сопровождают ИЗЛ. Наиболее частым симптомом, встречающимся у 87% пациентов, является наличие гипоксемии при дыхании комнатным воздухом при сатурации гемоглобина ниже 90%. Десатурация может отмечаться во сне ребенка, при кормлении (у новорожденных и детей раннего возраста) или физических упражнениях (выполняется 6-минутный тест с ходьбой у старших детей и подростков). Аускультация легких выявляет либо нормальное дыхание, либо сухие хрипы. Наличие хрипов в легких по типу «wheezing» выслушивается у 20-40% детей. Деформация грудной клетки свидетельствует о продолжительном течении ИЗЛ, и наиболее характерна для гипоплазии легких. Для детей с ИЗЛ на фоне дефицита АВСА3 характерным является деформация грудной клетки по типу *pectus excavatum*. Могут отмечаться признаки перерастяжения легких воздухом: увеличение диаметра грудной клетки, печени и селезенки при пальпации. Признаки гипертрофии правого желудочка и акцент второго тона над легочной артерией свидетельствуют в пользу развития легочной гипертензии. Цианоз, деформация дистальных фалангов пальцев по типу «барабанных палочек» являются поздними маркерами ИЗЛ. При объективном обследовании пациента важным является выявление дополнительных симптомов, характерных для диффузных заболеваний соединительной ткани с целью их исключения. С целью верификации диагноза целесообразным является проведение гистологическое исследование биоптатов легочной ткани. Существует также группа заболеваний, имеющих схожую клиническую картину с ИЗЛ. Практический врач, особенно практикующий с детским контингентом, также должен быть насторожен и в отношении врожденной патологии легких и сосудов легких. К таким заболеваниям следует отнести: аномальный дренаж легочных вен, легочный гемангиоматоз, наследственную геморрагическую телеангиэктазию, альвеолярную капиллярную дисплазию, атрезию/стеноз легочных вен. Дифференциальный диагноз ИЗЛ следует проводить у детей с врожденными пороками сердца, муковисцидозом и врожденными заболеваниями иммунной системы. С учетом сложности диагностики ИЗЛ в неонатальном и раннем детском возрасте, хотелось бы отдельно

выделить их формы, которые преимущественно встречаются у детей данного возраста:

1. Диффузные нарушения развития легких (ацинарная дисплазия, врожденная альвеолярная дисплазия, альвеолярно-капиллярная дисплазия с патологией легочных вен) Последняя ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом.
2. Аномалии развития легких (гипоплазия легких, хронические заболевания легких новорожденных (бронхо-легочная дисплазия связанная с недоношенностью, приобретенные хронические заболевания легких у доношенных детей, структурные легочные изменения с хромосомными отклонениями (трисомия 21), аномалии, связанные с врожденными пороками сердца).
3. Специфические состояние с неизвестной этиологией (легочный интерстициальный гликогеноз, гиперплазия нейроэндокринных клеток)
4. Генные нарушения синтеза белков сурфактанта и связанную с ними патологию (мутация гена протеина сурфактанта В (легочный альвеолярный протеиноз), мутация гена протеина сурфактанта С, генная мутация ABCA3, мутация рецептора гранулоцито-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ))
5. Генетические и семейные формы ИЗЛ (семейная гиперкальциурическая гиперкальциемия, непереносимость лизинурического белка, липогрануломатоз Фарбера, синдром Германского-Пудлака)

Легочный альвеолярный протеиноз. Гистологически характеризуется отложением липо-протеинового аморфного Шик-положительного вещества в альвеолоцитах. Обсуждается роль генетической мутации генов сурфактантных белков, чаще встречающихся при врожденном альвеолярном протеинозе, и роль мутации ГМ–КСФ. В норме ГМ–КСФ стимулирует фактор транскрипции PU1 в альвеолярных макрофагах, легочный рост и гиперплазию альвеоцитов II типа. Потенциальное влияние ГМ–КСФ на формирование сурфактанта в этих клетках до конца не известно. Несмотря на то, что большинство форм легочного альвеолярного протеиноза идиопатические, последний имел место при непереносимости лизинурического белка, врожденных иммунодефицитных состояниях, СПИДе, миелоидном лейкозе, сидеробластической анемии и инфекциях *Pneumocystis carinii*, *Nocardia species*, и *Histoplasma capsulatum*. При врожденном альвеолярном протеинозе смертность в раннем детском возрасте наступает вследствие быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности. При легочном альвеолярном протеинозе обнаружены

мутации генов кодирующие протеины сурфактанта Б, ABCA3, и альфа и бета цепи рецептора к ГМ-КСФ (CSF2RA и CSF2RB).

Патология синтеза сурфактантных белков. Легочный сурфактант представляет собой белково-липидный комплекс, в виде пленки выстилающий внутреннюю поверхность альвеол. Основной его функцией, благодаря наличию свойств поверхностно-активного вещества, является предотвращение спадения альвеол во время выдоха. Около 90% всей липидной фракции сурфактанта представлено фосфолипидами, в основном фосфатидилхолином. Фосфолипиды связаны со специфическими белками, среди которых выделяют 4 вида: А, В, С и D (SFTP-A, SFTP-B, SFTP-C, SFTP-D). Сурфактантные белки А и D являются гидрофильными, а В и С гидрофобными. Несмотря на то, что в настоящее время идет активное изучение этих белков, накопленных данных не хватает, чтобы полностью оценить их роль в нормальном функционировании дыхательной системы и при патологии. Функция протеинов сурфактанта А и D заключается в иммуномодуляции и регулировании воспалительного ответа в альвеолах. Их уровень повышен у взрослых с интерстициальным легочным фиброзом. Дефицит протеина А был впервые описан на животных моделях с бронхолегочной дисплазией. Дефицит белка В сурфактанта имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Высокая летальность в периоде новорожденности наблюдается у гомозигот. Рентгенологическая картина сходна с таковой как при болезни гиалиновых мембран. Дети не отвечают на введение эндотрахеально препаратов экзогенного сурфактанта. Для сохранения жизни ребенка требуется трансплантация легких. Гетерозиготы по дефициту протеина сурфактанта В не имеют каких либо клинических проявлений легочной патологии с сохраненной функцией легких. Семейный легочный фиброз связан с мутацией гена, отвечающего за синтез протеина сурфактанта С, тип наследования - аутосомно-доминантный с различной степенью пенетрантности. Дети имеют клинические проявления на первом году жизни, либо в подростковом возрасте, либо не проявлять никаких симптомов. Имеются клинические наблюдения, показывающие, что у детей с дефицитом протеина С респираторно-синтициальная инфекция протекает тяжело. Мутация ABCA3 гена, кодирующего трансмембранный белок, который осуществляет перенос веществ через базальную мембрану. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Именно мутация ABCA3 гена является наиболее частой наследственной причиной интерстициальной болезни легких у новорожденных. В 2004 г, Shulenin et

al, описали 21 новорожденного с тяжелым течением дефицита сурфактанта, мутация ABCA3 была обнаружена у 16 из 21. ребенка. Заболевание имеет различное течение: от смерти в неонатальном периоде до манифестации ИЗЛ у подростков, чаще манифестирует в первые 4 года жизни ребенка. Гистологически обнаруживается легочный протеиноз, десквамативный интерстициальный пневмонит и неспецифический интерстициальный пневмонит.

Диагностика. К сожалению, не существует четких критериев диагностики ИЗЛ, особенно единого алгоритма диагностики для всех форм ИЗЛ. При опросе пациента необходимо выяснить, прежде всего, возраст ребенка, состояние его иммунной системы, продолжительность болезни, данные хронического течения легочной патологии, особенности семейного анамнеза и наличие тенденции к улучшению течения заболевания. Например, доношенный новорожденный с дыхательной недостаточностью имеет иную патологию, чем ребенок раннего возраста, который имеет постепенное начало заболевания, тахипное и гипоксемию во время сна или при кормлении. Некоторые формы ИЗЛ диагностируются только лишь на основе генетического тестирования, и лабораторные исследования могут показать лишь неспецифические изменения. Большинство форм ИЗЛ для окончательной верификации диагноза требуют хирургической биопсии легкого. В целом, рутинные лабораторно-инструментальные исследования позволяют выявить ряд изменений, характерных для тех или иных форм ИЗЛ. Так, в клиническом исследовании крови анемия и ретикулоцитоз наблюдаются при легочном кровотечении. Полицитемия характерна для хронической гипоксии. Эозинофилия свидетельствует в пользу паразитарных болезней, атопии, эозинофильного синдрома или иммунной дисфункции. Клинический анализ мочи может выявлять гломерулонефрит у пациентов с легочно-ренальными синдромами. Положительная реакция на кровь в стуле встречается у пациентов с идиопатическим легочным кровотечением и воспалительными заболеваниями кишечника. Для исключения муковисцидоза проводится трехкратное исследование хлоридов пота. Проводят серологические тесты с целью выявления *Mycoplasma pneumoniae* и грибов. Обследование ребенка на вирусные агенты. Маркерами воспаления является повышенный уровень С-реактивного белка и ускоренная СОЭ. Важным моментом при диагностике тех или иных форм ИЗЛ является выявление иммунодефицита с изучением уровней всех классов иммуноглобулинов и их субклассов, специфических антител к антигенам вакцин, уровня комплемента (C3, C4, CH50) и субпопуляций лимфоцитов. Исследование уровня иммуноглобулина Е помогает установить паразитарные болезни, аллергических бронхопульмональный аспергиллез и эозинофильные синдромы. Важным также является исключение ВИЧ-инфекции. В план лабораторного обследования ребенка с подозрением на ИЗЛ необходимо включить

исследование маркеров ревматических болезней, включая ревматоидный фактор, нитиноуклеарный антитела к ДНК. Генетическое обследование с целью обнаружения мутаций генов, ответственных за синтез сурфактантных белков и ABCA3, должно быть выполнено у новорожденных с необъяснимо тяжелым течением респираторного-дистресс синдрома, особенно если известен безупречный по легочной патологии семейный анамнез. А также, данному генетическому обследованию подлежат дети с ИЗЛ, у которых в клинике наблюдаются деформации пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтевых фаланг по типу «часовых стекол», диффузных изменений на рентгенограммах легких или картины «пчелиных сот» на компьютерных томограммах. Рутинное генетическое обследование ребенка в Украине не проводится. Для диагностики фибротических изменений в легких в Японии используется выявление уровня высокомолекулярного белка KL-6, продуцируемого альвеолоцитами II типа и эпителиальными клетками бронхов. Протеин KL-6 является хемоаттрактантом для фибробластов. Повышение его уровня обнаружено при бронхолегочной дисплазии у детей, тяжелой пневмонии и при ИЗЛ на фоне дерматомиозита. (20, 21). У взрослых определение уровня KL-6 имеет высокую чувствительность (93,9%) и высокую специфичность (96,3%) для диагностики ИЗЛ и коррелирует с тяжестью заболевания. При первом же подозрении на наличие ИЗЛ у ребенка проводится рентгенографическое исследование органов грудной клетки. Рентгенографическая картина легких может быть без особенностей при активном течении ИЗЛ и измененной при полном отсутствии симптомов болезни. Несмотря на то, что не существует специфических рентгенологических критериев диагностики ИЗЛ, характерных для отдельных форм, в целом следует обращать внимание на наличие следующих рентгенологических особенностей легких: рисунок «матового стекла», ретикулярная, нодозная или ретикулярно-нодозная инфильтрация, рисунок по типу «пчелиных сот». Рисунок «матового стекла», как правило, встречается при активном альвеолите, а по типу «пчелиных сот», при формировании легочного фиброза. Высокоинформативным и неинвазивным методом диагностики является компьютерная томография с высоким разрешением. Использование современных методик компьютерной томографии позволяет существенно улучшить диагностику интерстициальных заболеваний легких, поскольку данный метод имеет большое соответствие с результатами тканевой биопсии. Трудности в выполнении КТ у новорожденных и детей раннего возраста являются необходимость седации и задержки дыхания ребенком.

Эхокардиографию следует обязательно включать в план обследования ребенка при первых клинических симптомах легочной недостаточности с целью дифференциальной диагностики с сердечной патологией и в динамике заболевания для контроля давления в легочной артерии и состояния правых отделов сердца. На ЭКГ регистрируются признаки легочного сердца, признаки гипертрофии или перегрузки правого

предсердия и правого желудочка, отклонение электрической оси сердца вправо.

Пульсоксиметрия. Снижение сатурации гемоглобина отражает вентиляционно-перфузионные нарушения вследствие ремоделирования дистальных воздухоносных путей. На начальных стадиях формирования ИЗЛ оксигемоглобин может оставаться в норме, и снижаться только во сне ребенка или при физической нагрузке. У взрослых степень артериальной десатурации коррелирует с тяжестью фиброза, легочной гипертензией и является предиктором неблагоприятного исхода.

Функциональные легочные тесты. У детей и подростков при проведении спирометрии и плетизмографии могут наблюдаться двуфазные изменения функции внешнего дыхания: немедленные изменения по обструктивному типу, включая снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$), снижение коэффициента Тиффно ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$); эти изменения затем сменяются на рестриктивный тип вентиляции: снижение легочных объемов - общей емкости легких (ОЕЛ), жизненной емкости легких (ЖЕЛ), функциональной остаточной емкости (ФОЕ), остаточного объема легких (ООЛ). Коэффициент Тиффно в пределах нормальных значений, может быть снижение максимального среднеэспираторного потока (МСЭП 25 – 72%), что отражает наличие обструкции на уровне мелких дыхательных путей. Характерны снижение статических объемов легких, снижение легочного COMPLAINTS и у 10 - 25 % пациентов обнаруживают признаки гиперреактивности дыхательных путей.

Тесты с физической нагрузкой могут выявлять десатурацию, если насыщение гемоглобина кислородом в покое у ребенка нормальное. Тесты с физической нагрузкой проводимые регулярно являются объективным индикатором прогрессирования ИЗЛ.

рН-метрия желудка позволяет диагностировать гастро-эзофагальный рефлюкс, являющийся предшественником аспирации.

Исследование бронхо-альвеолярного лаважа позволяет дифференцировать различные формы ИЗЛ, включая альвеолярный протеиноз, аспирационный синдром, легочный гемосидероз, гистиоцитоз и различные инфекции. Проблемы диагностики бронхо-альвеолярного лаважа связаны с отсутствием стандартной методологии у детей, и недостаточной корреляцией с гистологическими результатами.

Биопсия (открытая или торакоскопическая) - наилучший диагностический и дифференциально-диагностический путь верификации диагноза ИЗЛ является биопсия легочной ткани, поскольку диагноз большинства форм ИЗЛ с неизвестной этиологией базируется только лишь на гистологических результатах. Однако не всегда удается добиться окончательного диагноза даже при выполнении биопсии. Это во многом зависит от распространенности и/или локализации патологического процесса в легких: при диффузном вовлечении легочной ткани в патологический процесс подходят участки тканей кроме язычковой и средней доли. Наиболее традиционной является открытая биопсия легких.

Диагностический вес ее увеличивается при использовании КТ. Коммуникация между клиницистом, хирургом, патологом, и радиологом перед биопсией является полезной и соответствующей для того, чтобы определить участки биопсии и расположить по приоритетам использование ткани. Трансбронхиальная биопсия чаще используется у взрослых пациентов после проведенной легочной трансплантации. ***Рутинное окрашивание срезов гематоксилином-эозином является стандартом диагностики и критерием гистологической классификации ИЗЛ.*** Недостатком имеющихся классификаций ИЗЛ на основе гистологии является тот факт, что все они разработаны на данных гистологии у взрослых. Приводим классификацию интерстициального легочного фиброза, рекомендованной Американским торакальным обществом (ATS):

- «Обычная» интерстициальная пневмония
- Десквамативная интерстициальная пневмония
- Неспецифическая интерстициальная пневмония
- Легочный гемосидероз
- Острая интерстициальная пневмония
- Криптогенная организуемая пневмония (идиопатический облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией)
- Лимфоидная интерстициальная пневмония
- Легочный гистиоцитоз Х
- Интерстициальная пневмония на фоне заболевания (ревматические болезни, асбестоз, гиперсенситивный пневмонит)
- Неклассифицируемый пневмонит

Система классификации для детей с ИЗЛ базируется на мультицентровых ретроспективных обзорах гистопатологии и обозначаются как «патология, преобладающая в младенчестве», «патология, встречающаяся не только в младенчестве» и «неклассифицируемые нарушения». Отдельно выделяют ИЗЛ новорожденных к которым в настоящее время относят: гиперплазия нейроэндокринных клеток; фолликулярный бронхиолит; легочный интерстициальный гликогеноз; нарушение синтеза белков сурфактанта.

Лечение. Отсутствие рандомизированных клинических испытаний у детей привело к невозможности создания специфических рекомендаций по ведению и лечению больных с ИЗЛ. Если процесс в легких вторичный и развивается на фоне определенного заболевания, рекомендовано проводить терапию по основному заболеванию. При лечении детей с ИЗЛ необходимо учитывать особенности детского организма, а именно рост и созревание ребенка, возрастную вакцинацию (профилактику пневмококковой инфекции и гриппа), терапию вторично присоединенной инфекции. При наличии признаков обструкции на спирометрии и плетизмографии рекомендовано применение бронходилататоров. Однако

данные препараты не улучшают прогноз и течение ИЗЛ. Проводимая во время сна ребенка оксигенотерапия может снижать риск прогрессирования легочной гипертензии и развития легочного сердца. Необходимо исключить возможность у ребенка активного и пассивного курения. Для различных форм ИЗЛ применяются медикаментозные препараты. Однако в детской популяции не проводилось рандомизированных клинических их испытаний. Большинство терапевтических стратегий включают в себя противовоспалительные препараты (стероиды, иммуносупрессивные агенты), ингибиторы синтеза коллагена, антифибротические агенты, гидроксихлорохин, внутривенные иммуноглобулины, антиоксиданты и ингибиторы цитокинов. Следует отметить, что в детском возрасте в ответ на стероидную терапию часто формируется гиперсенситивный пневмонит, который утяжеляет прогноз у детей раннего возраста. Противовирусные препараты используются для лечения ИЗЛ вызванных цитомегаловирусом и вирусом Эбштейна-Барр. Противовирусные препараты в дополнении к кортикостероидам используются и при лечении ВИЧ - ассоциированного лимфатического интерстициального пневмонита. Ингибитор фактора некроза опухоли –альфа используется зарубежными коллегами для лечения ИЛЗ при ревматоидном артрите. Детям с легочной гипертензией назначается силденафил и/или антикоагулянты. Имеются данные об улучшении течения врожденного альвеолярного протеиноза у детей при ингаляционном применении гранулоцито-макрофагального колониестимулирующего фактора.

Хирургическое вмешательство как правило необходимо при проведении ребенку диагностической биопсии. В трансплантации легкого нуждаются дети с тяжелой легочной недостаточностью, ассоциированной с мутациями генов протеина сурфактанта В и АВСА3, вено-окклюзионной патологией. Трансплантация в детском возрасте осуществляется медленнее, чем у взрослых. В настоящее время только 5% детей до 18 летнего возраста имели возможность получить донорское легкое.

Наблюдение. При наблюдении ребенка с ИЗЛ необходимо знать, что специфического диетического питания ребенку не требуется. Используется возрастная потребность калорий для активного развития. При выраженном диспноэ новорожденные и дети грудного возраста ребенка могут получать питание через желудочный зонд. Физические нагрузки у детей с ИЗЛ должны быть ограничены. Необходимо уделять внимание среде, где пребывает ребенок (курение, поллютанты, животные). Путешествия разрешаются детям с нормальной сатурацией гемоглобина. При установленном диагнозе ИЗЛ ребенка наблюдают детский пульмонолог, детский кардиоревматолог. Необходимо проконсультировать ребенка у инфекциониста, иммунолога, хирурга. Перед проведением биопсии легкого требуется совместной консультации лечащего врача, хирурга и патологоанатома. Каждый визит ребенка с ИЗЛ к врачу должен сопровождаться оценкой физического развития ребенка, измерением сатурацией кислорода и выяснением реакции на употребляемые ребенком

медикаментозные средства. С целью мониторинга заболевания и выяснения прогрессирования проводится рентгенологическое исследование органов грудной клетки и компьютерная томография в динамике. Электрокардиограмму и эхокардиографическое исследование необходимо контролировать для оценки развития легочной гипертензии или легочного сердца. Часто при использовании иммуносупрессивной терапии развивается суперинфекция. К осложнениям ИЗЛ можно отнести также кровохарканье, прогрессирующую дыхательную и сердечную недостаточность.

Прогноз. Смертность выше 90% наблюдается у детей с манифестацией ИЗЛ младше одного года жизни, особенно при гистологических маркерах десквамативного интерстициального пневмонита. Неблагоприятный исход также отмечается у детей с семейными формами ИЗЛ, которые, проявляются в периоде новорожденности. В заключении следует сказать, что интерстициальные болезни легких характеризуются многообразием нозологических форм у детей и представляют в настоящее время важнейшую проблему. Особенно актуальными является диагностика различных интерстициальных болезней лёгких на ранних, ещё обратимых стадиях заболевания, поиск новых современных подходов к терапии этих угрожающих жизни ребёнка заболеваний.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ БРОНХОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Чернышева О.Е.

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

Среди заболеваний органов дыхания в детском возрасте одним из наиболее распространенных является бронхиальная астма (БА). По данным многоцентровых эпидемиологических исследований последних лет, распространенность БА среди детей в развитых странах достигает 15 %. Достижения в изучении механизмов развития бронхиальной астмы позволили разработать новую концепцию патогенеза, согласно которой, основу астмы как заболевания составляет хроническое аллергическое воспаление бронхов, обуславливающее повторяющиеся эпизоды бронхиальной обструкции и гиперреактивность дыхательных путей.

Основные положения и подходы к ведению детей с БА изложены в Национальной программе "Бронхиальная астма. Стратегия лечения и профилактика" (1997). Современная концепция патогенеза заболевания предопределила стратегию терапии БА, а именно, проведение базисной противовоспалительной терапии. Препараты, способные воздействовать на основной патогенетический механизм при данной патологии, являются важной и необходимой составляющей частью терапии БА, в частности, применение ингаляционных глюкокортикостероидов в качестве базисных противовоспалительных препаратов.

В последние годы отмечен значительный прогресс в диагностике и лечении бронхиальной астмы (БА) в связи с ее определением как хронического воспалительного заболевания дыхательных путей, активного внедрения Национальной программы по бронхиальной астме. Следствием этого стало широкое применение ингаляционных глюкокортикостероидов в качестве базисных противовоспалительных препаратов. Однако, несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении заболевания, уровень контроля над течением бронхиальной астмы нельзя считать удовлетворительным. Так, например, почти каждый третий больной БА как минимум 1 раз в месяц просыпается ночью в связи с симптомами астмы. Более половины пациентов имеют ограничения физической активности, более трети – пропускают занятия в школе или отсутствуют на работе, более 40% – вынуждены обращаться за неотложной помощью вследствие обострения заболевания. Причины подобной ситуации многообразны, и не последнюю роль в этом играет поздняя постановка диагноза бронхиальной астмы, недостаточная осведомленность врача в патогенезе заболевания и, соответственно, ошибочная тактика лечения.

В последние годы активно обсуждается процесс морфологической перестройки дыхательных путей. При персистирующем течении заболевания нередко развиваются изменения структуры бронхов –

ремоделирование (РМ), которое определяет нарушения функциональных и морфологических свойств дыхательных путей.

Результатом хронического воспаления при бронхиальной астме являются характерные структурные и функциональные нарушения, то есть морфологическая перестройка бронхиального дерева, которая характеризуется десквамацией эпителиальных клеток, оголением базальной мембраны, ее утолщением и ретикулярным фиброзом, гипертрофией гладких мышц, ангионеогенезом, инфильтрацией стенок бронхов эозинофилами, тучными клетками и Т-лимфоцитами. Данные морфологические изменения базальной мембраны отличают бронхиальную астму от хронического бронхита и других хронических заболеваний дыхательных путей.

Длительный воспалительный процесс способен привести к необратимым морфологическим изменениям в виде резкого утолщения базальной мембраны с нарушениями микроциркуляции и развитием склероза стенки бронхов. При этом отмечается повышенная активность эозинофилов, мастоцитов, макрофагов, Т-лимфоцитов-хелперов, эпителиоцитов, эндотелиальных клеток гладкой мускулатуры бронхов с последующей секрецией и активацией цитокинов и других медиаторов, способствующих хронизации воспаления.

Кроме того, для тяжелых форм бронхиальной астмы характерны массовая гибель эпителиальных клеток, значительное количество слизистых пробок, гипертрофия и гиперплазия бокаловидных и серозных желез, активный ангиогенез в *lamina propria*, значительная, достигающая 200% гипертрофия гладких мышц бронхов, изменение хрящевого слоя.

По литературным данным известно, что у пациентов с установленным диагнозом бронхиальной астмы отмечаются процессы хронического воспаления и ремоделирования тканей в бронхах. Однако степень выраженности этих процессов у детей в начальной стадии развития заболевания не изучена в достаточной степени, причем большинство наблюдений основано на изучении косвенных признаков воспаления.

При ремоделировании происходит нарушение эпителиально-мезенхимальных связей, проявляющееся их значительным усилением, которое приводит к возрастанию роли цитокинов, высвобождаемых Th₂-лимфоцитами (ИЛ 4, ИЛ 13), а также факторов роста. Кроме того, к развитию ремоделирования может приводить «синтетическая» функция гладкомышечных элементов, усиленная при бронхиальной астме продукцией цитокинов и хемокинов, факторов роста, молекул адгезии и интегринов, простагландинов.

Среди причин, формирующих ремоделирование, значительное место отводят изменениям матричных металлопротеиназ (ММП) и тканевых ингибиторов (ТИ) ММП [18]. При БА наиболее изучены ММП 2 и ММП 9, причем последняя участвует в расщеплении многих структурных белков, в том числе экстрацеллюлярного матрикса. Разные клеточные популяции,

участвующие в патогенезе БА, синтезируют и сохраняют ММП 9 в специальных гранулах, из которых возможно ее высвобождение под влиянием разных факторов, в том числе цитокинов (фактор некроза опухоли- α — ФНО α , ИЛ 1 β , ИЛ 8). Выделяют неспецифическое ингибирование ММП 9, которое осуществляется α_2 -макроглобулином, и специфическое — ТИ ММП. Считается, что ТИ-1 является основным элементом, ингибирующим ММП 9. Активность последней зависит от экспрессии ТИ-1 в слизистой оболочке дыхательных путей, которые наряду со способностью ослаблять активность ММП 9 могут нарушать рост клеток за счет как ускорения апоптоза, так и стимуляции пролиферации. ТИ-1 продуцируются разными клеточными популяциями, а активируется — цитокинами и факторами роста. У пациентов, страдающих бронхиальной астмой, обычно находят значительные количества ММП 9 в мокроте, жидкости бронхоальвеолярного лаважа и в альвеолярных макрофагах *in vitro*.

Субэпителиальный фиброз, по данным электронной микроскопии, связан с преимущественным накоплением в ретикулярной пластинке фрагментов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ): фибронектина, тенасцина и разных видов коллагена, что, по-видимому, может определять развитие гиперреактивности дыхательных путей. Выделяют «фибриногенные» медиаторы, участвующие в формировании субэпителиального фиброза, к ним относят пептиды (эндотелины типа 1 и 3), цитокины, факторы роста, а также гистамин, триптазу и тромбин. Эндотелины, гиперпродукция которых при бронхиальной астме доказана, стимулируют пролиферацию фибробластов. Эндотелин-1, обладающий высокой активностью в отношении сократительной активности гладкомышечных элементов, образуется и высвобождается из эпителиальных клеток бронхов, причем усиление выделения этого фактора происходит под влиянием таких провоспалительных стимулов, как тромбин и различные цитокины.

Тяжелые формы бронхиальной астмы сопровождаются значительным утолщением базальной мембраны. Кроме того, тяжелые формы БА связывают с процессом ремоделирования, при котором происходят не только морфологические изменения, но также видоизменяются функции многих клеток (эозинофилов, тучных клеток, миофибробластов). Астма детского возраста (3 - 10 лет) не ассоциирована с риском фатальных исходов тяжелой бронхиальной астмы, однако в исследованиях получено множество доказательств прогрессирования воспаления в этой возрастной группе и признаков ремоделирования вне связи с длительностью и тяжестью астмы.

Новые знания этих морфологических и биологических изменений, наступающих при прогрессирующих формах БА, оказывают влияние на программы лечения. Так, существенно меняются лечебные подходы к использованию бронхорасширяющих средств, глюкокортикостероидов; ведется активный научный поиск новых препаратов для лечения тяжелых

форм бронхиальной астмы. Особое внимание уделяется регулированию процесса гипертрофии гладких мышц. Трофическими факторами гладких мышц являются гистамин, тромбин, тромбоксан А₂, эндотелин, эпидермальный фактор роста, триптаза, интерлейкин-1. Снижение эффективности глюкокортикостероидов при тяжелых формах БА связывают с изменениями спектра клеток воспаления, аккумулирующихся в слизистой оболочке дыхательных путей. Эозинофильная инфильтрация уступает место преимущественной миграции нейтрофилов, что, возможно, оказывает влияние на биологические эффекты стероидов.

Для бронхиальной астмы, особенно ее тяжелых форм, характерна массовая гибель эпителиальных клеток и большое количество слизистых пробок, порой полностью обтурирующих просвет дыхательных путей (синдром «немного легкого»).

Тяжелая форма бронхиальной астмы характеризуется высокой степенью гиперреактивности дыхательных путей, высоким уровнем сопротивления дыхательных путей воздушному потоку и резким снижением клинической эффективности бронхорасширяющих препаратов. Взаимосвязь всех трех составляющих тяжелого течения бронхиальной астмы происходит из-за хронического воспалительного процесса в дыхательных путях. Установлено, что высокое сопротивление дыхательных путей находится в прямой корреляционной зависимости от степени аккумуляции воспалительных клеток в стенке бронхов.

По литературным данным известно, что у пациентов с установленным диагнозом бронхиальной астмы отмечаются процессы хронического воспаления и ремоделирования тканей в бронхах. Однако степень выраженности этих процессов у детей в начальной стадии развития заболевания не изучена в достаточной степени, причем большинство наблюдений основано на изучении косвенных признаков воспаления.

Интерес ученых представляет изучение возможных причинных факторов возникновения тяжелого течения бронхиальной астмы у детей. Известным является тот факт, что наиболее часто обострения возникают на фоне вирусных заболеваний дыхательных путей. Вирусы приводят к повреждению эпителиальных клеток, нарушению мукоцилиарного клиренса, снижению механизмов защиты слизистых оболочек дыхательных путей, что способствует адгезии и инвазии микроорганизмов. Воспаление, вызванное вирусным проникновением, сопровождается увеличением активности медиаторов воспаления (цитокины, оксид азота, кинины, метаболиты арахидоновой кислоты, активные формы кислорода). В процессе воспалительной реакции, индуцированной вирусным повреждением, изменяется чувствительность холинергических рецепторов, наступает дисрегуляция b-рецепторов. Больные БА становятся чрезвычайно чувствительными к воздействию факторов, обладающих констрикторными свойствами.

Исследования, проводимые в последние годы, свидетельствуют о высоком значении персистирующих внутриклеточных инфекций в генезе рецидивирующих и хронических бронхообструкций и, в частности, бронхиальной астмы. Инфекционные факторы во многом определяют развитие гиперчувствительности и гиперреактивности бронхов и способствуют усугублению хронической бронхообструкции. Так, среди вирусных агентов, способных вызывать синдром бронхиальной обструкции у детей, немаловажное значение придается оппортунистическим инфекциям, в частности, цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). Чаще всего ЦМВИ у детей до 1 года ассоциируют с малосимптомными проявлениями поражения респираторного тракта, длительным субфебрилитетом или мононуклеозоподобным синдромом. У детей более старшего возраста ЦМВИ часто протекает с длительной лихорадкой, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией и различными экзантемами.

О возникновении синдрома бронхиальной обструкции при ЦМВИ сведения малочисленны, а в некоторых предложенных классификациях отсутствует клиническая форма с обструкцией бронхов.

Хронический бронхиолит с облитерацией и тяжелая бронхиальная астма рассматриваются как формы хронической обструктивной патологии легких в детском возрасте. Для хронического бронхиолита с облитерацией характерны деструктивные и фибропластические процессы, инициированные в детском возрасте преимущественно вирусной инфекцией, результатом которых являются перибронхиальный и перибронхиоларный склероз, утолщение стенок и сужение просвета мелких дыхательных путей, деструкция альвеолярной ткани с развитием эмфиземы.

Целью нашего исследования явилось изучение роли герпесвирусов в патогенезе бронхиальной астмы у детей.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 109 детей с диагнозом бронхиальная астма. Диагноз был установлен на основании критериев Международного консенсуса по диагностике и лечению бронхиальной астмы (1992) и отвечал положениям приказа № 767 Министерства здравоохранения Украины от 27.12.2005 г.

Клинико-лабораторное обследование включало изучение жалоб ребенка, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, эпидемиологического анамнеза, динамическое клиническое наблюдение, рентгенологическое исследование органов грудной клетки (по показаниям), исследование функции внешнего дыхания. Изучались особенности гемограммы, исследовались показатели, отражающие степень сенсибилизации организма (уровень общего иммуноглобулина Е, гистамина, серотонина), определялся аллергический статус детей по данным анамнеза и степень сенсибилизации к различным аллергенам (пищевым, бытовым,

эпидермальным, пыльцевым, бактериальным, грибковым) на основании реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ).

Полученные клинико-параклинические показатели обрабатывались методом вариационной статистики. При обработке результатов использовался персональный компьютер с привлечением пакета программ Microsoft Excel.

Диагностика герпесвирусных инфекций (ГВИ) всем наблюдаемым детям проводилась путем выявления высокоавидных и низкоавидных антител (АТ) класса IgG к капсидному антигену цитомегаловируса (ЦМВ), вируса простого герпеса 1, 2 типов, вируса Эпштейн-Барр (ВЭБ) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест-систем «ДС-ИФА-АНТИ-VCA-G-Авидность». Фрагменты ДНК ЦМВ, ВПГ, ВЭБ определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Острый инфекционный процесс диагностировался при обнаружении ДНК ЦМВ, ВПГ 1 и 2 типа, ВЭБ в соскобах с задней стенки глотки и мокроте, а также в случаях, когда у больных индекс авидности исследуемой сыворотки был менее 50% (сыворотка имела низкоавидные специфические антитела). Латентно текущая инфекция характеризовалась отсутствием ДНК вирусов при наличии специфических IgG к вирусам и индексом авидности исследуемой сыворотки более 50% (сыворотка имела высокоавидные антитела).

Результаты и их обсуждение. В ходе обследования были выделены две группы. В основную группу (I) вошли 71 детей (65,1%), у которых на фоне бронхиальной астмы диагностированы герпесвирусные инфекции. Группу сравнения (II) составили 38 детей (34,9%), больных бронхиальной астмой без инфицирования герпесвирусами. Полученные данные сравнивались с показателями 20 практически здоровых сверстников.

Возраст обследованных детей был от 9 месяцев до 18 лет. От 9 месяцев до 1 года было 6 детей (5,5%), от 1 года до 3 лет – 21 ребёнок (19,2%), от 3 лет до 8 лет – 49 (44,9%) случаев, от 8 до 18 лет– 33 (30,2%) (таблица 1).

Таблица 1. Возрастная структура детей с бронхиальной астмой

Возраст	Дети с БА, инфицированные ГВИ n=71		Серонегативные дети с БА n=38	
	абс.	%	абс.	%
до 1 года	4	5,63	2	5,3
1-3 лет	13	18,3	8	21,0
3-8 лет	36	50,7	13	34,2
8-18 лет	18	25,3	15	39,5

По данным иммуноферментного анализа установлена высокая степень инфицированности детей с БА ГВИ (таблица 2).

Таблица 2. Наличие IgG к капсидным антигенам герпесвирусов у детей с бронхиальной астмой (n = 71).

Герпесвирусы	Количество детей	% детей от инфицированных герпесвирусами
Вирус простого герпеса 1, 2 типов	9	12,7
Цитомегаловирус	12	16,9
Вирус Эпштейн-Барра	13	18,3
Ассоциации герпесвирусов всего	37	52,1
ВПГ 1,2 и ЦМВ	14	19,7
ВПГ 1,2 и ВЭБ	12	16,9
ЦМВ и ВЭБ	11	15,5

У 35 (49,2%) детей I группы были взяты соскобы с миндалин и задней стенки глотки, а также мокрота для проведения ПЦР-исследования для определения ДНК вышеперечисленных возбудителей. Анализ показал следующие результаты: у 8 детей (22,8%) обнаружена ДНК ВЭБ, у 3 детей (8,6%) – ВПГ и у 2 детей (5,7%) – ЦМВ. Из них у 3 детей определялись ассоциации вирусов: 1 (2,8%) – ЦМВ и ВПГ, 1 (2,8%) – ЦМВ и ВЭБ, 1 (2,8%) – ВПГ и ВЭБ. Таким образом, из всех обследованных на ДНК вирусов (35 человек) детей, у 13 (37,1%) детей имело место активное течение герпесвирусных инфекций, причём в 5 (38,4%) из 13 случаев у детей были выделены низкоавидные АТ класса IgG к ВЭБ (30,7%) и ЦМВ (7,7%). У 22 (62,8%) детей, у которых определялись высокоавидные АТ IgG и отрицательные результаты ПЦР исследования, диагностировано латентное течение инфекции.

При изучении анамнеза жизни детей было установлено, что из матерей детей I группы, только 10 (14,1%) проходили во время беременности двухкратное обследование на TORCH – инфекции, из них у 5 женщин имелись инфекционные заболевания различной этиологии: хламидийная инфекция – 1 случай, ВПГ – 3, ЦМВ – 1; у 5 женщин результаты обследования были отрицательными. Акушерский анамнез 17 (23,9%) женщин, был отягощен гестозами, угрозой прерывания беременности в первом триместре, у 4 (5,6%) женщин в прошлом отмечались мертворождённые дети.

При обследовании детей было выявлено, что у детей II группы, по сравнению с I группой, выявлен более неблагоприятный анамнез, связанный с наличием аллергических заболеваний (таблица 3).

Таблица 3. Структура аллергической патологии у детей с бронхиальной астмой.

Аллергические заболевания	Дети до 1 года, n (%)		Дети от 1 до 3 лет, n (%)		Дети от 3 до 8 лет, n (%)		Дети старше 8 лет, n (%)	
	I	II	I	II	I	II	I	II
Атопический дерматит	2 (50)	2 (100)	5 (38,4)	7 (87,5)	11 (30,5)	7 (53,8)	3 (16,6)	4 (26,6)
Аллергический ринит	-	-	2 (15,4)	4 (50,0)	6 (16,6)	11 (84,6)	2 (11,1)	7 (46,6)

Среди сопутствующей патологии бронхиальной астмы у детей обеих групп чаще определялся атопический дерматит, однако дети II группы переносили это заболевание в 2 раза чаще. Несколько реже встречался аллергический ринит, распространенность которого также преобладала среди неинфицированных детей.

В анамнезе практически у всех детей первой группы имели место anomalies конституции: у 27 детей (51,9%) – лимфатико-гипопластическая, у 14 (26,9%) – экссудативно-аллергическая, у 7 (13,4%) – нервно-артритическая. Во II группе у 8 детей (21,05%) наблюдалась экссудативно-аллергическая anomaly конституции, у 4 детей (10,5%) – лимфатико-гипопластическая, у 3 детей (7,9%) – нервно-артритическая.

Отягощенная по бронхиальной астме наследственность выявлена у 32 (45,07%) I группы и у 17 (44,7)% пациентов II группы ($p < 0,002$). При исследовании у детей обеих групп уровня общего IgE в сыворотке крови методом ИФА выявлено его повышение чаще у больных с сочетанием бронхиальной астмы и ГВИ – у 48 (67,6%) и у 21 (55,2%) ребёнка II группы (таблица 4).

Таблица 4. Показатели сенсибилизации у детей с бронхиальной астмой в зависимости от инфицированности ГВИ ($M \pm m$)

Показатели	Группа I	Группа II	Здоровые дети
Гистамин, мкг/мл	0,121±0,018 * #	0,105±0,032 #	0,054 ± 0,002
Серотонин, мкг/мл	0,297±0,034 * #	0,186±0,021 #	0,055 ± 0,001
Ig E, МЕ/мл			
– дети до 5 лет	189,76±31,01 * #	91,2±26,34 #	15,74 ± 12,78
– дети 5-9 лет	311,32±41,21 * #	231,70±52,71 #	47,02 ± 14,69
– дети старше 9 лет	436,41±62,47 * #	292,82±59,53 #	47,02 ± 14,69

Примечание: * – различия между группами больных статистически значимые ($p < 0,05$),

– различия между группами больных и здоровыми статистически значимые ($p < 0,05$).

У детей обеих групп уровень гистамина, серотонина был достоверно выше уровня нормальной концентрации в крови (гистамин – 0,020-0,100

мкг/мл; серотонин – 0,050-0,200 мкг/мл). У пациентов с БА и ГВИ показатели гистамина были выше уровня гистаминамии неинфицированных детей с БА и составили соответственно $0,121 \pm 0,018$ и $0,105 \pm 0,032$, различия уровней серотонина в I и во II группах были еще более существенными и составили соответственно $0,297 \pm 0,034$ и $0,186 \pm 0,021$ ($p < 0,05$).

Частота различной патологии в анамнезе у детей, инфицированных ГВИ, была выше, и в большей степени это касалось больных с ЦМВ и микст-инфекцией. Так, асфиксия различной степени тяжести при рождении, дыхательные нарушения, пневмония у детей основной группы встречались в 2 раза чаще. Диспластическая кардиопатия, стигмы соединительнотканного дисэмбриогенеза диагностированы у каждого третьего ребенка с ГВИ (таблица 5).

5

Таблица 5. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у детей с бронхиальной астмой в зависимости от инфицированности герпесвирусами инфекциями

Заболевания	Обследованные дети с БА (n=109)			
	Инфицированные ГВИ (n=71)		Неинфицированные ГВИ (n=38)	
	Абс.	%	Абс.	%
Хронический тонзиллит	21	29,6	6	15,8
Аденоидные вегетации	14	19,7	5	13,1
Отит	18	25,3	9	23,7
Синусит	32	45,07	13	34,2
Пневмония	16	22,5	3	7,9
Асфиксия в родах	27	38,02	6	15,8
Диспластическая кардиопатия	21	29,6	4	10,5

Провоцирующим фактором обострения БА у 42 детей (59,1%) I группы являлась острая респираторная вирусная инфекция, в то время как у детей II группы – в 16 случаях (42,1%).

Улучшение состояния при обострении бронхиальной астмы у детей с ГВИ наступало позже, чем у неинфицированных и составила $4,23 \pm 0,97$ и $3,91 \pm 0,72$ дней соответственно ($p > 0,05$) (таблица 6). У детей с легким течением БА на фоне ГВИ длительность обострения составила $12,2 \pm 2,02$ дней, у детей с легким течением БА, не инфицированных ГВИ соответственно $9,7 \pm 1,2$ дней ($p < 0,001$). У детей со среднетяжелым течением БА инфицированных и неинфицированных герпесвирусами длительность обострения составила соответственно $15,9 \pm 2,27$ и $11,3 \pm 1,9$ дней ($p < 0,001$).

Таблица 6. Клинические особенности течения бронхиальной астмы у детей

Показатели	Период обострения М ± m %		Р
	Дети с БА, инфицированные ГВИ, n=71	Дети с БА, неинфицированные ГВИ, n=38	
Длительность обострения (дни)	14,05±2,14	10,5±1,55	p<0,001
День улучшения состояния	4,23±0,97	3,91±0,72	p>0,05
Длительность сухих хрипов в легких (дни)	8,15±1,04	4,18±0,87	p<0,01
Длительность влажных хрипов в легких (дни)	12,36±0,57	3,57±0,63	p<0,001
Длительность экспираторной одышки (дни)	2,64±0,72	2,39±0,61	p>0,05

Тяжесть состояния при поступлении детей I группы была обусловлена совокупностью бронхообструктивного и интоксикационного (слабость, вялость, субфебрилитет) синдромов. Более чем у половины детей этой группы при поступлении отмечалась экспираторная одышка в покое – у 36 (50,7%) детей, и только у 4 (5,6%) - симптомы дыхательной недостаточности были минимальными. Среди детей II группы одышка в покое имела у 12 (31,5%) человек, у 22 (57,8%) – одышка появлялась при физической нагрузке, и 4 (10,5%) - не имели дыхательной недостаточности.

При физикальном обследовании для детей I группы было характерным преобладание выслушиваемых влажных хрипов над сухими, тогда как среди неинфицированных подобная картина отмечалась только у 9 (23,6%) пациентов (p<0,0001).

В связи с тем, что у 65,1% больных выявлена обсемененность бронхов герпесвирусами, причем из них у 37,1% отмечалась активация процесса, недостаточная эффективность лечения бронхиальной астмы может быть связана с течением заболевания, сочетающимся с присоединением персистирующей герпесвирусной инфекции. Так, у детей на фоне активно текущей герпесвирусной инфекции отмечается более длительное и частое развитие обострений бронхиальной астмы с сочетанием обструктивного и интоксикационного синдромов.

Выводы. Таким образом, персистирующую герпесвирусную инфекцию можно рассматривать как триггерный фактор, приводящий к повышению гиперреактивности бронхов, ухудшению течения бронхиальной астмы у детей, что может определять необходимость, в случаях выявления активного течения инфекций, введения в комплекс обследования детей диагностики герпесвирусной инфекции, и проведения специфической этиотропной терапии.

Однако требует дальнейшего исследования влияние герпесвирусов на морфологические изменения бронхиальной стенки, наступающие при прогрессирующих формах бронхиальной астмы, что окажет влияние на дальнейшие программы лечения.

ВАЗОВАГАЛЬНЫЙ ОБМОРОК У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА И ВОЗМОЖНОСТЬ РЕАБИЛИТАЦИИ

Н.В. Нагорная, Н.А. Четверик, Е.В. Пшеничная

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Актуальность проблемы синкопальных состояний у детей определяется их значительной частотой, сложностью диагностики, междисциплинарностью этиологических факторов, высоким риском различных травм при падении, возможностью развития жизнеугрожающих ситуаций, отсутствием единых подходов к лечению и реабилитации. Понятие «синкопе» было введено в медицинскую терминологию в XIV веке. «Синкопе» происходит от греческого слова «syncopto», что в переводе означает «истощать, обессиливать, уничтожать». «Petitmorte» («маленькая смерть») называли обмороки французы. К личическим проявлением обморочного состояния является генерализованная мышечная слабость, утрата постурального тонуса (неспособность стоять) и потеря сознания. Согласно результатам эпидемиологических исследований, проведенных D. Lewis и A. Dhala, приступы потери сознания регистрируются у 15% детей в возрасте от 0 до 18 лет. При этом, несмотря на наличие современного оснащения многих европейских клиник, до 1/3 случаев синкопе остаются без выясненных причин. Непосредственная причина синкопе – падение мозгового кровотока ниже уровня, необходимого для обеспечения мозга глюкозой и кислородом. Однако, причины, провоцирующие резкое снижение мозгового кровотока, различны. Одной из них, достигающей по частоте 60-70% в общей их структуре у детей, является нарушение вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, в результате которой возникает так называемый вазовагальный обморок.

Согласно классификации Европейского общества кардиологов (ESC), 2009 г. вазовагальный обморок отнесен в группу рефлекторных (неврогенных) синкопе. Существуют несколько терминов-синонимов для обозначения подобного типа обмороков – «рефлекторный», «нейрогенный», «нейрокардиогенный», «вазодепрессорный», «простой», но наиболее удачным, с точки зрения патофизиологических механизмов, является термин «вазовагальный». *Вазо-* указывает на системную вазодилатацию, *-вагал* – несет информацию о вагусной брадикардии, вплоть до остановки сердца. Указанное состояние сопровождается снижением АД, нарушением нормальной перфузии головного мозга и потерей сознания.

Первое описание вазовагального синкопе (BBC) в медицинской литературе датировано 1728 годом, когда John Hunter описал обморочное состояние у женщины во время забора крови. В 1864 г. Liebermeister впервые указал на 3 случая синкопе при одинаковых обстоятельствах – быстром переходе пациентов в ортостаз после длительного пребывания в

горизонтальном положении. Термин «вазовагальный» впервые использовал английский невропатолог W.R. Gowers в своей лекции «о вагальных и вазовагальных атаках», датированной 1907 годом. Первым подробно описал клиническую симптоматику вазовагального синкопе Thomas Lewis в 1932 году. Этот вид синкопе в типичных случаях характеризуется наличием симптомов пресинкопального периода, к которым относятся головокружение, слабость, тошнота, нарушение зрения в виде «пятен» и «пелены» перед глазами, шум в ушах, холодный пот, ощущение неминуемого падения и потери сознания, периоральная парестезия, чувство тревоги, страха, нехватки воздуха. Потеря сознания сопровождается падением больного, однако, как правило, оно происходит медленно, редко приводит к травмам. Продолжительность потери сознания обычно колеблется от 6 до 60 секунд. При глубоких обмороках возможны кратковременные клонические или тонико-клонические судороги. Постсинкопальный период длится, как правило, несколько секунд. Больной быстро приходит в сознание, правильно ориентируется в пространстве и во времени.

Провоцирующими факторами для синкопе этого вида обычно являются различные стрессовые ситуации: испуг, тревога, страх, вид крови, подготовка или ожидание забора крови или стоматологических процедур, боль. В качестве условий, способствующих возникновению обморока, наиболее часто выступает длительное пребывание в ортостазе, душное помещение, недосыпание, жаркая погода, резкое прекращение физической нагрузки и др. В типичных случаях диагностика вазовагального синкопе не вызывает затруднений, но, в то же время, у некоторых детей обморок может возникать без продромальных симптомов и в непредсказуемых ситуациях, что создает диагностические трудности.

В настоящее время «золотым» стандартом диагностики вазовагального обморока является тест с длительным пассивным ортостазом, проводимый согласно классическому Вестминстерскому протоколу. «Пассивность» пробы означает, с одной стороны, отсутствие активного перехода из горизонтального в вертикальное положение тела, поскольку проба выполняется на специальном поворотном столе, а с другой – отсутствия медикаментозных провокаций. Ортостатическое положение – это ведущий фактор провокации приступов. В англоязычной литературе проба именуется как «HEAD-UP TILT TABLE TEST», что означает «проба на наклонном столе, головой вверх», при этом угол наклона стола в классическом протоколе составляет 60 °. Проведение первой длительной ортостатической пробы датируется 1936 г., когда G. Loman с сотрудниками, исследуя гемодинамику здорового добровольца, выполнил пробу на наклонном столе с прямым измерением АД. С 1962 г. исследователей интересовали аспекты приспособления системы кровообращения у лиц, прошедших экстремальные условия (космонавты), а также у больных с различной патологией (сердечной недостаточностью,

неврологическими расстройствами). Новую эпоху длительной ортостатической пробы знаменует 1986 год. Р.А. Kenny с коллегами предложила ввести пробу на наклонном столе в алгоритм обследования больных с синкопальными состояниями неясного генеза. Важность единых подходов к диагностике и лечению синкопальных состояний подчеркивают регулярно обновляющиеся Международные Рекомендации, последние из которых были разработаны рабочей группой Европейского общества кардиологов в сотрудничестве с Европейской ассоциацией ритма сердца, Ассоциацией сердечной недостаточности и Обществом ритма сердца в 2009 г. В них изложены показания и противопоказания к длительной ортостатической пробе, протоколы их проведения, классифицированы результаты. Сущность тилт-теста (ТТ) состоит в пассивном переводе тела пациента из горизонтального в вертикальное положение. При этом в норме под действием гравитационных сил происходит депонирование крови в нижней части тела, снижается давление наполнения правых отделов сердца, что триггирует целую группу рефлексов. В норме такое изменение положения тела увеличивает симпатический ответ с артериолярной вазоконстрикцией и увеличением сократительной способности миокарда. У пациентов с ВВС при этом повышается кардиовагальный тонус и возникает артериолярная вазодилатация, что может привести к внезапной системной гипотензии и асистолии, клиническим проявлением которых будет потеря сознания.

Согласно Международным Рекомендациям, тилт-тест необходимо проводить пациентам с рецидивирующими приступами потери сознания или тем, у кого синкопе было однократно, но их профессиональная деятельность требует ответственности за безопасность других лиц (водитель транспорта, в том числе велосипеда, скутера, инструктор по плаванию и др.). Тилт-тест в качестве начального диагностического теста может быть проведен пациентам с обмороками неясного генеза, у которых отсутствует органическая патология сердца. Анализ результатов тилт-теста позволяет не только констатировать наличие у ребенка вазовагального обморока, но и установить его гемодинамический тип, что важно для назначения стартовой терапии, прогнозирования клинического течения обморока и риска развития жизнеугрожающих ситуаций. Тилт-тест проводится на клинической базе кафедры педиатрии ФИПО ДонНМУ им. М Горького с 2005 года согласно Вестминстерскому протоколу с использованием специального стола (декларационный патент на полезную модель №14428). Тест выполняется в тихой уютной комнате с неярким освещением натошак. Во время исследования проводится мониторинг электрокардиограммы и АД. Перед началом исследования ребенка и его родителей предупреждают о возможной потере сознания, получая подписанное ими информированное согласие, затем пациента надежно фиксируют на специальном столе, после чего головной конец стола поднимают на 60°. Завершают тилт-тест при индукции обморока или

пресинкопального состояния. При отсутствии синкопе максимальная длительность ортостаза составляет для детей до 12 лет – 30 минут, старше 12 лет – 40 минут.

Известны критерии R. Suttona, согласно которым констатируют следующие виды обмороков, индуцируемых во время проведения ТТ: кардиоингибиторный, вазодепрессорный и смешанный типы ВВС, а также хронотропную недостаточность и синдром постуральной тахикардии (рис.1).

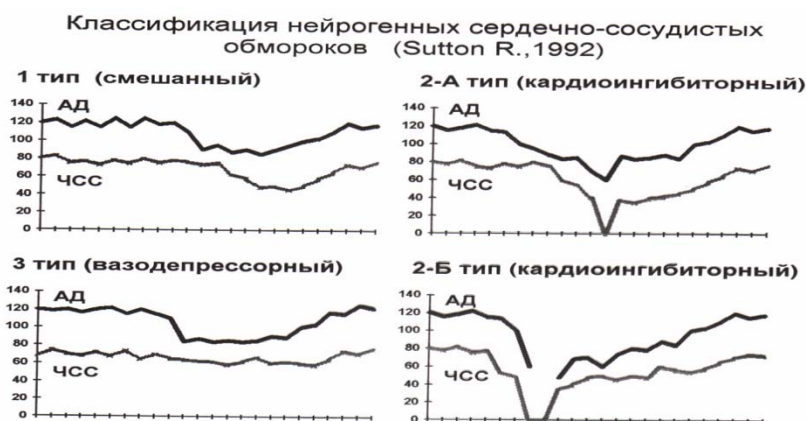


Рис.1 Типы обмороков согласно критериям R. Suttona (1992 г.)

Смешанный тип вазовагального синкопе (1 тип) констатируют, когда сразу после поднятия головного конца стола до 60° увеличивается сердечный ритм и незначительно повышается АД. Во время пассивного ортостаза значения АД остаются стабильными, и наблюдается незначительное увеличение ЧСС. Во время обморока резкое снижение АД предшествует умеренному урежению сердечного ритма. При этом типе ВВС ЧСС не снижается ниже 40 уд/мин на период длительностью более 10 секунд.

Кардиоингибиторный тип ВВС характеризуется значительной брадикардией во время обморока и подразделяется на 2 подтипа, основанных на отношении времени снижения АД ко времени урежения ЧСС. Синкопальный коллапс развивается при ЧСС менее 40 уд/мин и продолжительностью более 10 секунд или при асистолии продолжительностью более 3 секунд. В подтипе 2А наблюдается нестабильность АД в процессе выполнения пробы. Во время обморока развитию брадикардии предшествует снижение АД. Регистрируется период асистолии, но он достаточно короткий, и, что более важно, возникает после снижения АД. В отличие от него, подтип 2В характеризуется одновременным снижением АД и урежением ЧСС и асистолией.

Вазодепрессорный тип ВВС (тип 3) характеризуется только гипотензией без брадикардии. ЧСС возрастает сразу после начала выполнения пробы. Во время обморока наблюдается снижение АД при незначительном снижении ЧСС.

У пациентов с хронотропной недостаточностью отмечается постепенное снижение АД с незначительным изменением ЧСС (менее 5 уд/мин по сравнению с горизонтальным положением). Патофизиология этого ответа заключается в неспособности сердечно-сосудистой системы адаптироваться к гемодинамическому стрессу при пассивном ортостазе.

О синдроме постуральной тахикардии свидетельствует начавшаяся на ранних этапах тилт-теста и постоянно увеличивающаяся ЧСС (более 120/мин), часто сопровождаемая постепенным снижением АД вплоть до наступления обморока.

С 2005 по 2010 гг. на клинической базе кафедры педиатрии ФИПО ДонНМУ им. М. Горького – отделении детской кардиологии и кардиохирургии Института неотложной и восстановительной медицины им. В.К. Гусака АМН Украины обследованы 391 ребенок от 2 до 18 лет (204 девочек и 187 мальчиков) с синкопальными состояниями неясного генеза. Использование тилт-теста позволило выявить вазовагальный генез синкопе у 61(17,4%) чел. Возраст пациента не является противопоказанием для проведения данного исследования. Нами успешно был выполнен ТТ ребенку 2 лет с рецидивирующими синкопальными состояниями (рис.2).



Тилт-тест у ребенка двух лет

Рис. 2. Проведение тилт-теста девочке С., 2 лет с рецидивирующими обмороками.

Анализ структуры тилт-индуцированных обмороков выявил, что почти у половины детей (47,1%) индуцирован вазодепрессорный тип синкопе, у четверти пациентов (23,5%) – кардиоингибиторный тип, характеризовавшийся развитием асистолии от 3 до 65 сек., у 29,4% обследованных установлен смешанный тип вазовагального синдрома.

На рис.3 представлена ЭКГ мальчика 9 лет в момент синкопе. В анамнезе отмечено 2 обморочных состояния. При проведении тилт-теста на 22-й минуте ортостаза развилось синкопальное состояние, сопровождавшееся судорожным подергиванием конечностей. Синкопе было купировано переводом в горизонтальное положение и проведением непрямого массажа сердца. На ЭКГ во время потери сознания выявлена асистолия продолжительностью 65 сек. Ребенку был имплантирован искусственный водитель ритма.

ЭКГ мальчика П., 9 лет в момент синкопе

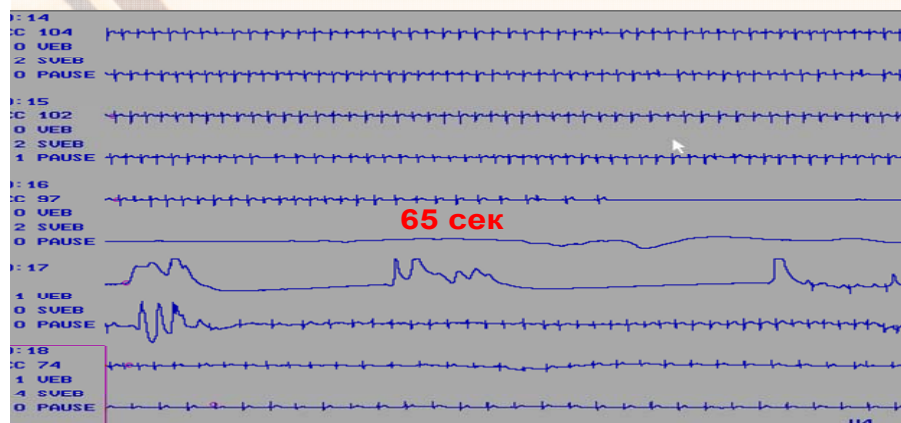


Рис.3. ЭКГ реб. Сергея П., 9 лет. Асистолия в течение 65сек во время тилт-индуцированного синкопе.

В настоящее время с целью определения степени риска развития тилт-индуцированного обморока у взрослых используют специальный опросник, разработанный R. Sheldon с соавт. Балльное ранжирование ответов на вопросы представлено в таб.1. Вагусный генез синкопе считают наиболее вероятным, если сумма баллов ≥ 2 . Чувствительность данной методики составляет 89%, специфичность – 91%.

Наличие в анамнезе бифасцикулярной блокады, асистолии, СВТ, диабета.	-5
Цианоз кожных покровов во время синкопе (по описанию очевидцев)	-4
Появление синкопе после 35 лет	-3
Есть ли какие-либо воспоминания в период бессознательного состояния	-2
Синкопе провоцируются длительным сидением или стоянием	1
Усиленное потоотделение или ощущение тепла до развития синкопе	2
Развитие синкопе во время медицинских процедур или болевого воздействия	3

Таб.1 Диагностические критерии вазовагального синкопе

В поиске повышения эффективности диагностики ВВО у детей с 2009 г. используется велоэргометрическая проба с активным постнагрузочным ортостазом (ВЭМП), в основе которой лежит протокол ВЭМП, разработанный в Институте кардиологии им. А.Л.Мясникова.



Рис.4 Проведение ВЭМП ребенку 12 лет с синкопе в анамнезе

ЭКГ мальчика В., 12 лет. На 3 мин.10 сек восстановительного периода – жалобы на головокружение, потемнение в глазах. На 3 мин.20 сек индуцировано синкопе. На ЭКГ – синусовый ритм с ЧСС 57 уд/мин (исходная ЧСС 110 уд/мин), АД 60/30 мм рт ст



При проведении ВЭМП 27 детям с синкопе неуточненного генеза у 16 (59,3%) из них были индуцированы ВВО, в том числе у 10 (62,5%) человек – вазодепрессорный тип, у 5 (31,3%) человек – смешанный, у 1 (6,3%) – кардиоингибиторный тип. Таким образом, дополнение комплекса обследования данной методикой позволило повысить эффективность диагностики ВВО на 6,3%.

Констатация у ребенка ВВО требует решения вопроса о необходимости и объеме лечебно-реабилитационных мероприятий.

Согласно Международным Рекомендациям 2009 года, единственный в жизни перенесенный обморок (при условии правильной верификации диагноза) не требует проведения лечения. Основным для начала лечения моментом является влияние обмороков на качество жизни, которую мы определяем по собственной методике (патент на изобретение № 51617). Особенно опасны внезапные обмороки (без предвестников). Такие приступы, даже если и повторяются редко, могут сопровождаться риском получения травмы в результате падения, поскольку больной не успевает применить меры противодействия. Ухудшение качества жизни таких пациентов становится очевидным.

В настоящее время рекомендации Европейского общества кардиологов отражают ограниченность наших знаний и представлений о выборе эффективного метода лечения у больных ВВО (табл. 1).

Класс I	<ul style="list-style-type: none"> • Объяснение больным патофизиологии их страдания и его доброкачественной природы • Обучение пациентов избегать ситуаций, провоцирующих обмороки • Пересмотр лекарственной терапии, назначенной по другим показаниям • Постоянная электрокардиостимуляция при синдроме каротидного синуса кардиоингибиторного типа
Класс II	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличение потребления соли и жидкости, физические упражнения • Тренировки ("tilt training") • Применение маневров со скрещиванием ног, сжиманием мячика ведущей рукой • Имплантация ИВР пациентам с ВВО кардиоингибиторного типа (при частом рецидивировании – более 5 эпизодов в год, при высоком риске получения травм, у больных старше 40 лет)
Класс III	<ul style="list-style-type: none"> • Не получено убедительных доказательств эффективности β-адреноблокаторов в лечении больных ВВО

Примечание. Класс рекомендаций: I – методы лечения, эффективность которых у больных данной категории очевидна по общему мнению экспертов ESC; II – методы лечения, об эффективности которых у экспертов ESC нет единого общего мнения; III – методы лечения, которые не показаны больным данной категории или могут нанести вред по общему мнению экспертов ESC.

Таблица 1. Рекомендации ESC по лечению ВВО

Основными принципами реабилитационных мероприятий у больных с вазовагальными обмороками являются:

I. Коррекция психо-эмоциональной сферы:

- аутотренинг,
- самомассаж биологически активных точек,
- обучение больного распознаванию симптомов начала приступа с целью его предотвращения

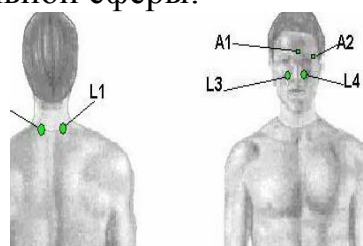


Рис.5 Самомассаж биологически активных точек

II. Обучение пациентов и их родителей избегать ситуаций, провоцирующих обмороки (эмоциональные переживания: вид крови, боль); длительное стояние и пребывания в душных помещениях (линейки в школе, общественный транспорт); переедание или голодание; недосыпание; обезвоживание (кровопотеря, рвота, лихорадка); высокую температуру окружающей среды (сауна, дневные часы в жаркое время года); резкое вставание и др.

III. Обучение пациентов и их родителей оказанию неотложной помощи, которая заключается в следующем:

1. При появлении предвестников синкопе или пресинкопального состояния необходимо немедленно сесть или лечь!!!
2. Свидетелям обморока важно:
 - уложить ребенка с приподнятым ножным концом;
 - обеспечить доступ свежего воздуха;
 - провести тактильную стимуляцию (растирание конечностей, обрызгивание холодной водой);
 - обеспечить вдыхание ребенком паров нашатырного спирта;
 - провести, при необходимости, непрямой массаж сердца.

Родителей, имеющих детей с кардио-ингибиторным типом ВВО, важно обучить методике проведения непрямого массажа сердца с закреплением практических навыков на манекене-тренажере.

IV. Немедикаментозное воздействие на «сосудистое» звено заключается в следующем:

- нормализация режима дня:
 - чередование умственной и физической нагрузки;
 - полноценный ночной сон продолжительностью не менее 8 часов;
- рациональное питание, при котором кратность приема пищи должна быть не менее 3 раз в день;
- контрастный душ;
- увеличение потребления жидкости до 2 л в сутки;
- потребление поваренной соли не менее 5 граммов в сутки (1 чайная ложка) при отсутствии противопоказаний (артериальная гипертензия, заболевания почек и др.);
- тилт-тренировки с увеличением длительности ортостаза от 5 до 30 мин.



Рис.6 Тренировки с постепенным увеличением длительности ортостатического положения.

В зарубежных исследованиях метод известен как “tilttraining”. Его суть заключается в постепенном увеличении продолжительности ортостаза от 5–10 до 30–40 мин.

Одним из наиболее важных подходов к реабилитации детей с ВВО, который оказывает влияние на «сосудистое» звено патогенеза, является выполнение специальных маневров, которые способны противодействовать снижению АД в начале развития вазовагальной реакции. Их следует выполнять при появлении предвестников обморока (при их наличии). К таким маневрам относится, например, скрещивание ног. Быстрое механическое сжатие крупных сосудов голеней во время маневра повышает возврат венозной крови к сердцу, общее периферическое сосудистое сопротивление способствует снижению «вагусных» влияний на частоту биений сердца. Одним из эффективных маневров является сжатие резинового мячика ведущей рукой (рис. 7).

Среди методов реабилитации, который мы используем у детей с ВВО, является ношение компрессионного трикотажа, предназначенного для больных с венозной недостаточностью. Нами доказана целесообразность использования чулок второй степени компрессии с положительным результатом – у всех детей в течение 2,5 лет отсутствовали рецидивы обморочных состояний. Дополнительным критерием эффективности служила ВЭМ проба.

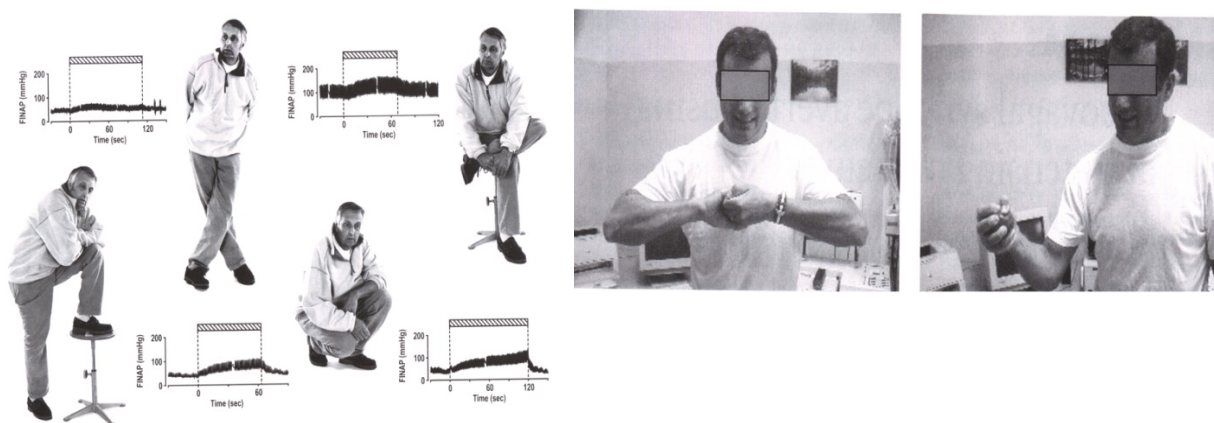


Рис.7 Приемы противостояния гипотензивным реакциям.

При отсутствии эффекта от проводимых мероприятий (рецидивы обмороков или предобморочных состояний), показано проведение медикаментозного лечения, направленного на коррекцию психоэмоционального, вегетативного и антиоксидантного статуса, повышение сосудистого тонуса. При этом каждому врачу важно помнить мудрую истину о необходимости поиска одного препарата с многофакторным эффективным влиянием при минимальном количестве побочных действий. В этой связи нами с успехом используются у детей с ВВО индивидуально назначенные тонгинал, нейровитан, кардикон, магнеВ6, тотема.

Таким образом, вазовагальный обморок является одной из причин синкопальных состояний у детей. «Золотым» стандартом его диагностики в настоящее время служит тилт-тест, который, наряду с выявлением генеза, позволяет пациентам ощутить предвестники синкопе для их предотвращения в дальнейшем. Включение ВЭМП в комплекс обследования детей позволило повысить эффективность этиопатогенетической диагностики ВВО на 6,3%.

Использование указанного выше комплекса немедикаментозных и медикаментозных лечебно-реабилитационных мероприятий было эффективным и сопровождалось отсутствием рецидивов синкопе у 94% детей на протяжении 2,5 лет мониторинга.

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

М.М. Коренєв, Л.Ф. Богмат

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України»,

м.Харків

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із найбільш поширених видів серцево-судинної патології, а її наявність в окремих вікових групах визначає в багатьох випадках показники серцево-судинної захворюваності та смертності в багатьох країнах світу. Україна відноситься до країн з дуже високим рівнем поширеності АГ (понад 30% дорослого населення).

Як відомо, артеріальний тиск є інтегральним показником діяльності серцево-судинної системи та складних багаторівневих регулюючих її структур. Взаємодія різноспрямованих систем регуляції визначає коливання нормальних значень артеріального тиску (АТ) для кожного індивіда в окремо взятій ситуації та його конкретного вікового періоду. Суттєві коливання значень АТ, особливо систолічного, відбуваються в критичні вікові періоди, серед яких підлітковий – найбільш значущий і є визначальним для наступних етапів життя людини.

Загально визнаним критерієм АГ у дорослих вважається рівень артеріального тиску (АТ), який перевищує 140/90 мм рт.ст. У популяції здорових людей АТ поступово підвищується з віком: у новонароджених його рівень становить 70/50 мм рт.ст., до кінця першого року життя він досягає 95/50 мм рт.ст. На цьому рівні АТ залишається декілька років, а потім, протягом дитинства та підліткового періоду до дорослого віку, систолічний АТ зростає приблизно на 2 мм рт.ст. на рік, а діастолічний АТ – на 0,5 -1 мм рт.ст. на рік. Підвищення АТ більш значне відбувається у хлопчиків, ніж дівчаток. У дорослому віці АТ продовжує поступово підвищуватись, але темпи підвищення переважають у жінок і до 60-річного віку величина АТ у осіб обох статей практично вирівнюється.

У дітей та підлітків АГ вважається стан, який супроводжується постійним або періодичним перевищенням АТ середньо-популяційних віково-статевих його показників для даного регіону. Ці дані одержують при епідеміологічному дослідженні та поновлюють кожні 10-15 років.

Нормативи АТ для школярів 10 - 17 років популяції м. Харкова наведено в таблиці 1. Нормальний АТ (процентильний розподіл рівнів АТ за статтю та віком) відповідає показникам систолічного та діастолічного АТ у межах від 10 до 90 процентилей, підвищений – понад 95, знижений – нижче 5 процентилі.

Таблиця 1.

Показники артеріального тиску (систолічного, діастолічного) дітей шкільного віку популяції м. Харкова

Вік (в роках)	стать	САТ				ДАТ			
		5%	10%	90%	95%	5%	10%	90%	95%
10	Ч	82	84	110	116	40	44	64	68
	Ж	82	84	112	120	42	44	66	68
11	Ч	80	82	112	118	42	46	64	68
	Ж	80	82	116	118	40	42	64	70
12	Ч	84	88	118	124	42	48	70	78
	Ж	82	88	122	126	42	48	68	70
13	Ч	88	90	128	130	42	50	75	80
	Ж	88	90	124	130	48	50	70	76
14	Ч	90	96	130	135	50	50	75	78
	Ж	90	95	128	138	50	52	72	80
15	Ч	94	98	135	140	50	52	75	80
	Ж	95	98	122	130	50	50	75	80
16	Ч	98	100	138	140	54	58	80	82
	Ж	90	95	126	135	50	54	75	80
17	Ч	92	98	138	140	55	58	78	80
	Ж	90	98	125	135	50	52	78	80

В популяції школярів АГ реєструється в 5,3% випадків, серед дівчаток - в 4,7%, серед хлопчиків – в 6,0%. Разом із тим, показники поширеності АГ серед дітей, за даними різних авторів, коливаються від 3,5% до 12,0%.

Термін «артеріальна гіпертензія» прийнято для визначення підвищення АТ будь-якого походження вище вікових норм у осіб, які не приймають антигіпертензивне лікування. Тобто до АГ зараховують також стани, при яких нормальний АТ підтримується регулярним прийомом антигіпертензивних препаратів.

Термін «есенціальна (первинна) артеріальна гіпертензія» рекомендовано ВООЗ (1978) для визначення стану, при якому спостерігається високий артеріальний тиск за відсутності очевидної причини його виникнення.

Термін «вторинна (симптоматична) артеріальна гіпертензія» прийнято ВООЗ (1978) для визначення гіпертензії, причину якої можливо встановити.

У дітей у віці до 6 років есенціальна (первинна) АГ не зустрічається і усі випадки АГ пов'язані або з судинними аномаліями (частіше), або з вродженими та запальними процесами в нирках, або з іншими процесами.

Після 6-ти річного віку в структурі артеріальної гіпертензії можуть з'являтися випадки есенціальної АГ, але найбільш частими причинами

залишаються паренхіматозні захворювання нирок, реноваскулярні аномалії і ендокринні захворювання. Після 10-12 років, початку періоду статевого дозрівання, на перше місце серед причин АГ впевнено виходить есенціальна (первинна) АГ, яка складає, за даними окремих авторів, від 75 до 90 % усіх випадків АГ.

Як і у дорослих, у дітей і підлітків виділяють різні клінічні варіанти артеріальної гіпертензії: стабільну АГ, лабільну АГ, “гіпертензію білого халату” (ізольована офісна АГ).

Класифікація АГ есенціальної (первинної), яка була затверджена на III Конгресі педіатрів України (17-19 жовтня 2006 р., Київ), виділяє три клінічні форми захворювання: лабільну АГ, стабільну АГ та гіпертонічну хворобу (табл.2).

Таблиця 2.

Класифікація первинної АГ у дітей (В.Г.Майданник і співав., 2006)

Клінічна форма	Ступінь	Ускладнення
Лабільна АГ		
Стабільна АГ	I ступінь II ступінь	
Гіпертонічна хвороба	Без ускладнень З ускладненнями:	Гіпертензивна - гіпертрофія міокарда; - нефропатія; - ретинопатія; - церебральна ангіопатія

Лабільна АГ характеризується нестійким періодичним підвищенням АТ (вище 95 перцентилу), частіше систолічного, переважно в денний час, згідно з ДМАТ – індекс часу гіпертензії вищий 25%, але нижчий 60%, підвищена варіабельність АТ. Стабільна АГ характеризується стійким підвищенням АТ, як систолічного, так і нерідко діастолічного (вище 95 перцентилу). Для I ступеню АТ вище 95 перцентилу, але нижче 95 перцентилу + 10 мм рт.ст., згідно ДМАТ індекс часу гіпертензії переважно в денний час досягає 60-80%. Для II ступеню АТ перевищує 95 перцентиль+10мм рт.ст., згідно ДМАТ середньодобовий, як систолічний, так і діастолічний перевищують значення 95 перцентилу+10 мм рт.ст., а індекс часу гіпертензії складає 80-100%.

Діагноз гіпертонічної хвороби встановлюють у дітей після 16 років, коли АГ зберігається більше року, і виявляються ознаки уражень органів-мішеней (гіпертрофія міокарда ЛШ, церебральна ангіопатія, мікроальбумінурія).

Для встановлення діагнозу артеріальної гіпертензії (АГ) і ступеня її тяжкості необхідно, перш за все, правильно визначити рівень артеріального тиску (АТ). Разове вимірювання АТ, що позначається як “клінічний або офісний”, не дає повного уявлення ні про його рівень, ні про варіабельність протягом доби.

Добове моніторування артеріального тиску це метод, який дозволяє проводити на якісно новому рівні діагностику та диференційну діагностику АГ, контролювати АТ в процесі лікування.

При аналізі даних добового моніторування АТ найбільш інформативними є наступні параметри: середні значення артеріального тиску, індекс часу гіпертензії, добовий індекс, показники варіабельності артеріального тиску в різні періоди доби.

Індекс часу гіпертензії дозволяє оцінити час підвищення артеріального тиску протягом доби. У здорових людей цей індекс не повинен перевищувати 12-25%. У хворих із стабільною АГ індекс часу гіпертензії наближається до 100% і втрачає свою інформативність.

АТ - це один із понад 300 фізіологічних параметрів в організмі людини, який має добові характеристики коливань (варіабельність). В нормі стандартне відхилення систолічного АТ за добу складає понад 15,2 мм рт. ст., за денний період - понад 15,5 мм рт. ст., за нічний – більше 14,8 мм рт. ст. Для діастолічного АТ нормальні коливання за добу, день і ніч складають також не менше 12,3мм рт. ст, 13,3мм рт. ст. і 11,3 мм рт. ст. Для більшості підлітків із АГ характерна висока варіабельність артеріального тиску.

Циркадні коливання артеріального тиску характеризуються тим, що в фізіологічних умовах у більшості здорових дітей в нічний час відбувається зниження АТ на 10-20% в порівнянні з денними показниками. Виразність двофазного ритму артеріального тиску день-ніч оцінюється по добовому індексу.

Пацієнтів із добовим індексом 10-22% називають "*dippers*". У них реєструється профіль артеріального тиску з поглибленням вночі, що має вид ковша. Рідше зустрічаються хворі, у яких артеріальний тиск вночі знижується менше або не знижується зовсім. Вони відносяться до категорії "*non-dippers*". Добовий індекс при цьому менше 10% і зовнішня форма профілю без нічного поглиблення. Виділяють також групу пацієнтів з надмірним падінням артеріального тиску в нічний час або "*over-dippers*". Добовий індекс у них вищий 22%. При цьому відбувається гіпоперфузія головного мозку, міокарда, особливо у хворих зі зниженим коронарним запасом при серцевій гіпертрофії. Саме у цих хворих можливі нічні судинні катастрофи. Існують також особи "*night-peakers*", у яких реєструється нічний підйом артеріального тиску і добовий індекс має негативне значення. Параметри добового моніторування артеріального тиску, такі як середні значення і варіабельність артеріального тиску, індекс часу гіпертензії та добовий індекс тісно корелюють із ступенем органних змін і мають високу прогностичну значущість в плані виникнення серцево-судинних ускладнень.

У підлітків, як і у дорослих хворих на АГ, внаслідок тривалого підвищення АТ відбувається залучення в патологічний процес органів-мішеней (серце, церебральні та периферичні судини, нирки), що в подальшому впливає на спрямованість розвитку можливих ускладнень (інфаркт міокарда, інсульт, серцева та ниркова недостатність), а також розвиток порушень ліпідного спектру крові та вуглеводного обміну.

Структурне ремоделювання міокарда при АГ – це гетерогенний процес, що включає гіпертрофію кардіоміоцитів і фіброз інтерстиція, однаково поширюється як на лівий, так і на правий шлуночки. Адаптація серця до стійкого підвищення АТ здійснюється двома шляхами - збільшенням товщини стінок або розширенням порожнин, що призводить до змін його конфігурації та збільшення маси міокарда.

У підлітків із АГ виділено 4 типи перебудови серця: нормальна геометрія лівого шлуночка (ДЛШ $\leq 4,9$ см, ТМзЛШ $\leq 0,8$ см); локальна

гіпертрофія ЛШ (ДЛШ $\leq 4,9$ см, ТМзсЛШ $> 0,8$ см); дилатація ЛШ (ДЛШ $> 4,9$ см, ТМзсЛШ $\leq 0,8$ см); сполучення гіпертрофії та дилатації ЛШ (ДЛШ $> 4,9$ см, ТМзсЛШ $> 0,8$ см).

Судини головного мозку при АГ у підлітків перевантажені і в них виникають структурно-функціональні зміни, які на перших етапах відіграють важливу захисну роль, змінюючи границі ауторегуляції мозкового кровотоку, але в подальшому, при стійкому характері АГ, або ж при значних транзиторних підйомах АТ, можуть бути причиною різноманітних неврологічних і психічних розладів та призводити до порушень мозкового кровообігу, розвитку інсульту, інших порушень структури та функції ЦНС.

У підлітків із ПАГ на етапах розвитку захворювання формується 4 типи церебральної гемодинаміки: нормотонічний, який характеризується відсутністю змін форми реоенцефалографічної - хвилі (дикротичний індекс $\leq 70\%$, діастолічний індекс $\leq 75\%$); спастичний, для якого характерним є наявність спазму судин артеріального русла (дикротичний індекс $> 70\%$, діастолічний індекс від 75% до 85%); гіпотонічний - з характерним зниженням тону вен і утруднення венозного відтоку (дикротичний індекс $< 70\%$, діастолічний індекс $> 75\%$); змішаний, що супроводжується як спазмом артеріол, так і утрудненням венозного відтоку (дикротичний індекс $> 70\%$, діастолічний індекс $> 75\%$).

Зміни судин очного дна є типовим відображенням процесів, що відбуваються в периферичному судинному руслі у підлітків із АГ. Це відноситься як до артеріальної (звуження артерій дрібного і середнього калібрів), так і венозної ланок (розширення венул), і спостерігається при підвищенні як систолічного, так і діастолічного АТ. Серед змін судин очного дна у переважної більшості підлітків ($52,8\%$) із АГ виявляється поєднання спазму артерій різного калібру та розширення вен сітківки; у $25,1\%$ хворих - тільки спазм артерій, а в $7,1\%$ - ізольоване розширення вен сітківки.

Локальна судинна система нирок у підлітків із АГ також залучається в процес перебудови. Основний механізм ураження нирок - це їх ішемія, яка зумовлена звуженням аферентних ниркових судин, що на ранніх стадіях захворювання має функціональний характер, а на більш пізніх характеризується структурними змінами (фіброз, потовщення медії, гіаліноз аферентних артеріол). Одним із факторів формування нефросклерозу при АГ є поглиблення змін ниркової гемодинаміки, що полягають у вазоконстрикції еферентної артеріоли, значному підвищенні внутрішньогломерулярного тиску.

За результатами реносцинтиграфії у $96,5\%$ підлітків із первинною АГ виявляються порушення секреторно-екскреторних показників функції нирок і, перш за все, збільшення періоду напіввиведення. При дослідженні концентраційної здатності нирок (в пробі по Зимницькому) порушення реєструються також майже у 30% підлітків, особливо значущі у осіб із

гіпокінетичним варіантом гемодинаміки. Крім того, дослідження функціонального стану ендотелію канальцевого та клубочкового апарату нирок (за рівнем β_2 -мікроглобуліну й мікроальбумінурії) виявляють також значні їх порушення із підвищенням рівня β_2 -мікроглобуліну та високі значення мікроальбумінурії (від 22,0 мг/л до 300,0 мг/л).

В останні роки при обговоренні проблем АГ активно обговорюються питання, які пов'язані із формуванням метаболічного синдрому, починаючи з дитячого та підліткового віку.

Сучасна концепція **метаболічного синдрому (МС)** представлена групою таких факторів, як артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, порушення толерантності до вуглеводів та гіперінсулінемія, а в подальшому – цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Порушення, які об'єднані рамками метаболічного синдрому, тривалий час протікають безсимптомно, формуючись вже в підлітковому віці, задовго до клінічної маніфестації цукрового діабету 2 типу, артеріальної гіпертензії та атеросклеротичних уражень судин. Найбільш ранніми проявами метаболічного синдрому є дисліпопротеїдемія та артеріальна гіпертензія. Дисліпопротеїдемія характеризується підвищенням рівня тригліцеридів (ТГ) та зниженням холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Для АГ у підлітків із елементами метаболічного синдрому характерним є незначне підвищенням АТ (в межах від 135 до 150 ммрт.ст. для систолічного та 85 – 95мм рт.ст. для діастолічного), але з високими транзиторними підйомами його та неадекватним добовим профілем (“non-dipper” або “night-peaker”). Підлітки мають збільшений індекс маси тіла (понад 24,9кг/м²) та ознаки ураження серця (розширення порожнин лівого та правого шлуночків, потовщення міжшлуночкової перегородки із збільшенням індексу маси міокарда лівого шлуночка). Тобто, вже на ранніх етапах захворювання формуються початкові ознаки так званого кардіометаболічного синдрому.

Доведено, що у підлітків із АГ, особливо при патологічних варіантах добового профілю АТ (“non-dipper”, “night-peaker”, “over-dipper”) досить швидко відбувається дезадаптивне ремоделювання серця (збільшення індексу маси міокарда ЛШ, розширення його порожнин, потовщення стінок лівого шлуночка) та нирок (патологічна мікроальбумінурія), на тлі змін нейрогуморальної регуляції (підвищення рівня норадреналіну, ангіотензину-II та альдостерону крові), розвиток маркерів атеросклерозу та метаболічного синдрому (гіперхолестерінемія, гіпертригліцеридемія із зниженням рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності). Формування уражень органів-мішеней (серця, головного мозку, нирок), а також метаболічних порушень (гіперліпідемія, зниження толерантності до глюкози, гіперінсулінемія), наявність несприятливих факторів ризику (обтяжена спадковість, гіподинамія, ожиріння) можуть бути визначальними ознаками тяжкого перебігу захворювання та основою для формування ускладнень: ішемічної хвороби серця, інсультів, серцевої та ниркової недостатності, метаболічного синдрому.

Розвиток патологічного процесу та швидкість його маніфестації, значною мірою залежать від комплексної взаємодії сприятливих та причинних факторів, серед яких можна виділити найбільш суттєві: гіперсимпатикотонія (притаманна підлітковому віку), обтяжена спадковість щодо гіпертонічної хвороби, прискорений фізичний розвиток, фізичні та психоемоційні перевантаження, гіподинамія, ожиріння, надмірне вживання солі, шкідливі звички (тютюнопаління, вживання слабоалкогольних та енергетичних напоїв, комп'ютерні ігри).

Для подальшого диспансерного спостереження і планування комплексу лікувально-профілактичних заходів важливо провести стратифікацію підлітків із АГ за ступенем ризику ускладненого перебігу. При оцінці ступеня ризику ускладненого перебігу АГ у підлітків та вибору тактики терапії враховується комплекс патогенетичних елементів та факторів зовнішнього середовища.

Комплексне обстеження підлітків із АГ дозволяє виділити серед них осіб із різним ступенем ризику:

- в групу з **низьким рівнем ризику** включаються підлітки, у яких відсутні будь-які фактори ризику та зміни зі сторони органів-мішеней;
- в групу **із середнім ступенем ризику** входять підлітки, у яких встановлено 2 і більше факторів ризику;
- в групу з **високим рівнем ризику** входять особи, у яких встановлено зміни зі сторони органів-мішеней;
- в групу з **дуже високим рівнем ризику** входять підлітки з багатьма факторами ризику та наявністю уражень органів-мішеней.

Лікування підлітків із АГ. Метою лікування АГ у підлітків є не тільки досягнення нормальних значень АТ, але й корекція виявлених факторів ризику з оптимальним зниженням можливостей розвитку ускладнень зі сторони серця та нирок, судин головного мозку, а також порушень ліпідного спектру крові та вуглеводного обміну.

При виборі тактики ведення та призначення антигіпертензивних препаратів у підлітків із АГ враховується їх індивідуальний рівень ризику тяжкого перебігу. Так, у осіб із низьким і середнім рівнем ризику показань щодо призначення антигіпертензивних засобів немає. Необхідно використовувати широкий спектр немедикаментозних засобів і, в першу чергу, здійснювати модифікацію способу життя. Лише при відсутності нормалізації АТ протягом 6-12 місяців у частини з них виникає необхідність призначення антигіпертензивних засобів. У осіб із високим і дуже високим рівнем ризику показано призначення антигіпертензивних препаратів з моменту встановлення діагнозу.

Характер лікування визначається:

- ступенем підвищення АТ та його стабільністю;
- наявністю уражень органів-мішеней;
- супутньою патологією;
- психоемоційними особливостями індивіда;

- наявністю тих чи інших несприятливих факторів ризику.

Лікування АГ складається з **двох основних напрямків** – **немедикаментозного та медикаментозного**, кожен з яких має чіткі показання.

Немедикаментозне лікування може бути самостійним або одним із складових комплексної терапії, тобто рекомендується всім дітям та підліткам із АГ.

Немедикаментозне лікування включає:

- організацію раціонального розпорядку доби з достатнім часом для відпочинку;
- формування смакових пріоритетів (перш за все в сім'ї) із обмеженням в раціоні повареної солі (до 5 г на добу), тваринних жирів, вуглеводів, що швидко засвоюються (хлібо-пекарські та кондитерські вироби, цукор) та включенням в раціон продуктів, що містять вітаміни, мікроелементи (овочі, фрукти) та з оптимальним забезпеченням білком (тваринного та рослинного походження);
- дозована фізична активність, заняття волейболом, баскетболом, плаванням, велосипед, лижі, ковзани, ходьба швидким кроком без участі у змаганнях та з виключенням статичних навантажень (важка атлетика, культуризм, бокс, боротьба), тобто підготовча група по фізкультурі;
- попередження формування шкідливих звичок (паління, вживання слабоалкогольних та енергетичних напоїв, комп'ютерні ігри);
- усунення максимальних стресових впливів середовища (психотерапія, аутотренінг, методи релаксації).

Немедикаментозні засоби – це стиль життя, який формується в дитячому та підлітковому віці й невизначено довго повинен виконуватись в подальшому.

Медикаментозна терапія призначається поряд із немедикаментозними засобами у підлітків із АГ при відсутності ефекту від застосування останніх протягом 6-12 місяців у осіб із низьким і середнім рівнем ризику та з першого дня встановлення діагнозу – у осіб із високим і дуже високим рівнем ризику.

При виборі медикаментозних засобів для лікування підлітків із АГ необхідно враховувати характер уражень органів-мішеней, тип добового профілю АТ, стан ліпідного та вуглеводного обмінів.

У відповідності з рекомендаціями Української асоціації кардіологів від 2008 року для лікування підлітків із АГ можуть бути використані п'ять класів антигіпертензивних засобів (табл.2):

1. Інгібітори АПФ;
2. Антагоністи кальцію (дигідропіридинові) пролонгованої дії;
3. Бета-адреноблокатори;
4. Діуретики;
5. Антагоністи рецепторів ангіотензину II.

Використання антигіпертензивних засобів інших груп для лікування АГ у підлітків (недигідропірідінові антагоністи кальцію, петльові та калійзберігаючі діуретики, α -адреноблокатори, вазоділятори, препарати центральної дії) не мають доказової бази. Ці медикаменти іноді використовуються при лікуванні окремих форм вторинної АГ.

Інгібітори АПФ зменшують концентрацію ангіотензину-II в крові та тканинах шляхом блокади перетворення ангіотензину-I (біологічно малоактивної речовини) в ангіотензин-II (ефекторний гормон ренін-ангіотензинової системи), а також збільшують вміст брадикініну, завдяки чому знижується тонус судин та рівень АТ.

Показання до призначення:

- підвищення активності ренін-ангіотензинової системи;
- гіпертрофія та дилатація лівого шлуночка;
- наявність ознак метаболічного синдрому;
- наявність мікроальбумінурії;
- хронічна хвороба нирок;

Побічні ефекти застосування:

- сухий кашель;
- гіпотонія першої дози;
- гіперкаліємія;
- азотемія;
- набряк Квінке.

Таблиця 2. Класи антигіпертензивних препаратів та їх дози

Клас лікарських препаратів	Препарат	Стартова доза (для прийому per os)	Максимальна доза
Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ)	Каптоприл	0,3-0,5 мг/кг/добу. (в 2-3 прийома)	450 мг/добу.
	Еналаприл	0,08 мг/кг/добу (в 1 прийом)	40 мг/добу
	Фозіноприл	0,1 мг/кг/ добу (в 1 прийом)	40 мг/ добу
	Лізіноприл	0,07 мг/кг/ добу (в 1 прийом)	40 мг/ добу
	Раміприл	2,5 мг/ добу (в 1 прийом)	20 мг/ добу
Блокатори рецепторів ангіотензину (БРА)	Лозартан	0,75 мг/кг/ добу (в 1 прийом)	100 мг/ добу
	Ірбесартан	75-150 мг/кг/ добу (в 1 прийом)	300 мг/ добу
	Кандесартан	4 мг/кг/ добу (в 1 прийом)	32 мг/ добу
Бета-адреноблокатори (β -АБ)	Пропранолол	1 мг/кг/ добу (в 2-3 прийома)	640 мг/ добу
	Метопролол	1-2 мг/кг/ добу (в 2 прийома)	200 мг/ добу

	Атенолол	0,5-1 мг/кг/ добу (в 1-2 прийома)	100 мг/ добу
	Бісопролол / гідрохлортіазид	2,5/6,5 мг/ добу (в 1 прийом)	2,5 - 6,25 мг/ добу
Антагоністи кальцію (дигідропіридинові)	Амлодипін	0,06 мг/кг/ добу (в 1 прийом)	10 мг/ добу
	Фелодипін	2,5 мг/ добу (в 1 прийом)	10 мг/ добу
	Нифедипін продовженого вивільнення	0,25-0,50 мг/кг/ добу (в 1-2 прийома)	120 мг/ добу
Тіазидові діуретики	Гідрохлортіазид	0,5 мг/кг/ добу (в 1 прийом)	25 мг/ добу
	Хлорталідон	0,3 мг/кг/ добу (в 1 прийом)	25 мг/ добу
	Індапамід з контрольованим вивільненням	1,5 мг/ добу (в 1 прийом)	1,5 мг/ добу

Примітка: включено лікарські препарати, по відношенню яких є досвід використання у дітей та підлітків.

Антагоністи кальцію (дигідропіридинові) зменшують АТ завдяки зниженню судинного тону, зумовленого зменшенням концентрації кальцію в гладких м'язах судин. Провідний гемодинамічний ефект – зниження периферичного судинного опору з рефлекторним збільшенням серцевого викиду. Антагоністи кальцію є метаболічно нейтральними – вони не впливають на толерантність до глюкози та рівень ліпідів у крові.

Показання до призначення:

- ізольована діастолічна АГ;
- метаболічний синдром;
- гіпертрофія міокарда лівого шлуночка;
- порушення периферичного кровообігу;

Побічні ефекти застосування:

- тахікардія;
- гіперемія обличчя;
- набряки на ногах;
- м'язова слабкість;
- лабільність настрою.

Бета-адреноблокатори знижують АТ завдяки зменшенню серцевого викиду, зниженню активності катехоламінів, пригніченню секреції реніну, підвищенню рівня простагландинів в судинній стінці та барорефлекторної чутливості.

Раніш вважалося, що бета-адреноблокатори є основними препаратами для лікування АГ у підлітків, але на сьогодні, у зв'язку з появою нових результатів дослідження ефективності антигіпертензивних засобів, їх призначення у підлітків обмежено.

Показання до призначення:

- гіперсимпатикотонія;
- гіперкінетичний тип кровообігу;
- висока активність реніну плазми крові;
- гіпертрофія міокарда лівого шлуночка.

Побічні ефекти застосування:

- брадикардія та блокади серця;
- дисліпопротеїдемії;
- гіперглікемія (цукровий діабет);
- бронхоспазм, загострення хронічних захворювань легень;
- психоемоційні розлади (слабкість, сонливість, погіршення пам'яті, порушення сну, парестезії).

Блокатори рецепторів ангіотензину-II. Механізм їх антигіпертензивної дії – блокада рецепторів ангіотензину (АТ₁ рецепторів), яка запобігає реалізації основних фізіологічних ефектів ангіотензину-II. За механізмом дії та клінічною ефективністю ці препарати близькі до інгібіторів АПФ. На відміну від ІАПФ не викликають кашель.

Показання до призначення:

- підвищення активності ренін-ангіотензинової системи;
- гіпертрофія та ділатація лівого шлуночка;
- наявність ознак метаболічного синдрому;
- наявність мікроальбумінурії;
- хронічна хвороба нирок;

Побічні ефекти застосування:

- гіпотонія першої дози;
- гіперкаліємія;
- набряк Квінке.
- азотемія;

Діуретики знижують тиск завдяки зменшенню реабсорбції натрію та води, а при тривалому застосуванні – зниженню судинного опору, що є основою їх антигіпертензивного ефекту. Найбільш прийнятними для лікування АГ є тіазидові та тіазидоподібні діуретики. Призначаються у невисоких дозах.

Показання до призначення:

- затримка рідини та ознаки гіперволемії (набряки, пастозність);

Побічні ефекти застосування:

- гіпокаліємія;
- гіперглікемія;
- несприятливий вплив на обмін ліпідів, пуринів;
- ортостатична гіпотонія.

У дітей та підлітків необхідно обмежити використання антагоністів рецепторів ангіотензину-II і, тим більше не бажано, поєднувати їх з інгібіторами АПФ, тому що фізіологічні ефекти ангіотензину-II (стимуляція проліферації клітин, гіпертрофії органів та інш.) є досить важливими для підліткового віку.

В останній час доведена ефективність в лікуванні АГ комбінованих препаратів різних класів, що дозволяє досягти антигіпертензивного ефекту меншими добовими дозами з меншими побічними ефектами. Досвіду використання у підлітків поєднання окремих класів препаратів немає. Немає також і даних про тривалість призначення антигіпертензивних препаратів, на відміну від дорослих рекомендацій, де сказано про необхідність довготривалих (не визначено довго) призначень засобів антигіпертензивної терапії.

Критеріями ефективності антигіпертензивної терапії у підлітків є: нормалізація АТ в стані спокою, відсутність або значне зниження частоти гіпертензивних реакцій при фізичному або емоціональному напруженні, нормалізація біологічного добового ритму коливань АТ і, що особливо важливо, регресія змін органів-мішеней (гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, порушень церебрального кровотоку та ендотеліальної функції клуб очкового апарату нирок).

Необхідно відмітити, що прихильність підлітків із АГ до тривалої терапії антигіпертензивними препаратами дуже низька. Це обумовлено декількома факторами, а саме: АГ у більшості підлітків характеризується невисокими цифрами АТ, незначною інтенсивністю скарг, необхідністю контролю з боку батьків, відсутністю контролю медичного персоналу (дільничні та сімейні лікарі), в деяких випадках неможливістю забезпечення препаратами, що рекомендовані до використання, а також відсутністю апаратів для вимірювання АТ в домашніх умовах. У зв'язку з цим, досягнення нормального рівня АТ у підлітків є досить складним завданням для лікаря.

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ПРИРОДЖЕНИХ ВАД СЕРЦЯ У ДІТЕЙ, УСКЛАДНЕННЯ ЇХ ПЕРЕБІГУ В ДООПЕРАЦІЙНОМУ ТА ВІДДАЛЕНОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДАХ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

М.О.Гончарь

Харківський національний медичний університет

Природжена патологія серця та магістральних судин є найчастішою причиною ранньої інвалідизації та смерті дітей першого року життя, і тому вивчення її причин, діагностики, лікування і профілактики набуває все більшої актуальності. Так, у США щорічно народжується до 30-35 тис. дітей з природженими вадами серця (ПВС), у Росії – 20-22 тис., в Україні – 5-6,5 тис. хворих. За даними патологоанатомічних досліджень, ПВС складають 1,9% усіх аутопсій. За частотою зустрічальності природжені вади серця займають третє місце після природженої патології опорно-рухового апарату та центральної нервової системи.

В структурі ПВС (більше 90 варіантів і близько 200 різних їх сполучень) майже половина належить анатомічним дефектам зі збагаченням малого кола кровообігу, які в більшості є аціанотичними. Меншу групу складають ціанотичні ПВС з веноартеріальним шунтуванням крові та збідненням малого кола кровообігу. Природна летальність при всіх вадах у дітей складає понад 40%. Більшість хворих помирає на першому році життя, а 70% з них – у перші місяці життя. Доведено, що чим раніше виникають гемодинамічні порушення, обумовлені вадою, тим складніше сполучення анатомічних дефектів діагностується у немовляти. Найбільш розповсюдженими вважають вади так званої «великої шістки»: дефект міжшлуночкової перетинки, відкрити артеріальну протоку, дефект міжпередсердної перетинки, тетраду Фалло, коарктацію аорти та транспозицію магістральних судин. Разом вони складають більше 66% усіх ПВС.

Серед немовлят з природженими вадами, які щороку народжуються в Україні, 35-40% знаходяться в критичному стані з перших днів життя і потребують інтенсивної терапії та хірургічної корекції. Виживання новонароджених з ПВС залежить від складності серцево-судинної аномалії, віку дитини на момент діагностики патології, наявності екстракардіальних вад розвитку. Відомо, що ПВС можуть сполучатися з тяжкими порушеннями серцевого ритму та провідності, серцевою недостатністю, легеневою гіпертензією, інфекційним ендокардитом або з іншими множинними природженими вадами у складі генетичних синдромів. Це ще більше впливає на гемодинаміку й обумовлює високий ризик ранньої смерті дитини.

Своєчасне визначення адекватної тактики ведення і лікування дітей з ПВС є важливим і реальним аспектом зниження інвалідизації.

Відомо, що госпітальна летальність у кардіохірургічних клініках становить 5-20% і залежить від анатомічної складності ПВС і від вихідного стану міокарда.

В умовах швидкого успішного розвитку кардіохірургічної служби в Україні і щорічного збільшення обсягу оперативної корекції природжених вад серця значно підвищується відповідальність неонатологів, педіатрів і дитячих кардіоревматологів щодо своєчасної діагностики означеної патології і грамотного спостереження і лікування дитини в доопераційному періоді. Оптимальний термін операції визначають сумісно дитячий кардіоревматолог і кардіохірург у залежності від анатомічної особливості вади, наявності ускладнень її перебігу, супутніх захворювань та інших обставин індивідуально для кожної дитини.

Нині очікується, що група осіб, які перенесли операції з приводу ПВС, буде збільшуватися приблизно на 5% за рік. По суті, протягом останніх десятиріч формується особлива когорта пацієнтів, що потребує довгострокового професійного спостереження дитячих кардіологів і адекватної реабілітації з метою якомога повнішого відновлення здоров'я. У той же час відомо, що після оперативної корекції ПВС через 1 рік I функціональному класу NYHA відповідає 90% пацієнтів, через 10 років – 50%, тобто означені питання ще не вирішені на бажаному рівні.

До найбільш частих ускладнень природжених вад серця відносять синдроми артеріальної гіпоксемії, серцевої недостатності, легеневої гіпертензії, артеріальної гіпоксемії та аритмії серцевої діяльності. Кожне з них пов'язане з можливістю розвитку міокардіальної дисфункції і, в подальшому, прогресування ХСН.

Синдром артеріальної гіпоксемії може проявлятися ціанозом вже з перших годин після народження дитини. Ціаноз, як правило, центрального характеру, тобто присутній і на слизових оболонках. Зазвичай ціаноз свідчить про існуючу гіпоксемию (знижений рівень насичення киснем артеріальної крові). Ступінь ціанотичності шкіри залежить від тяжкості гіпоксемії і від концентрації гемоглобіну в крові. Ціаноз звичайно не проявляється, доки в артеріальній системі більш ніж 30 г/л десатурованого гемоглобіну.

Ціаноз при ПВС часто є генералізованим, на відміну від акроціаноза (посиніння тільки кистей та ступнів), що зустрічається у новонароджених і не є пов'язаним з кардіальними проблемами. Окрім ПВС, причинами артеріальної гіпоксемії можуть бути розлади дихання, пов'язані з родовою травмою, асфіксією, респіраторним дистресом, масивним ателектазом легень, пневмо-діафрагмальною кілою та ін.

У формуванні артеріальної гіпоксемії при ПВС можуть відігравати роль три основних механізми:

- 1) право-ліве шунтування венозної крові і її надходження в аорту;
- 2) знижений легеневий кровоток і зменшене повернення артеріальної крові до серця;

3) роз'єднання великого і малого кіл кровообігу (при ТМС).

При більшості ПВС ціанотичного типу артеріальна гіпоксемія пов'язана з першими двома механізмами. Вади серця, що викликають ціаноз, можна умовно розділити на вади із зниженим легеневим кровотоком і інтракардіальним шунтуванням справа-наліво та нормальним або підвищеним легеневим кровотоком і інтракардіальним змішуванням (повним чи неповним) системного і легеневого венозного зворотного кровотоку.

В пологовому будинку перед лікарем зазвичай виникає задача з'ясувати причину ціанозу, використовуючи невелику кількість діагностичних методів. Відомості про ускладнений перебіг вагітності і пологів, наявність ПВС у родичів першого ступеню споріднення можуть бути корисними на початку діагностичного пошуку. Подальший аналіз проводять, орієнтуючись на аускультацию серця і легенів, а також рентгенографію ОГК, ЕКГ, ЕХОКГ.

У немовляти дуже важливо провести диференційну діагностику «серцевого» та «несерцевого» ціанозу. В.В.Лазоришенець і співавт. (2001) розробили і пропонують використовувати такий алгоритм щодо визначення генезу ціанозу у новонароджених:

1. Визначення наявності ціанозу у немовлят з ПВС, в тому числі уважне обстеження кольору губ, крил носу, порожнини роту, кон'юнктивів та нігтьових фаланг пальців рук та ніг.

2. Присутність на рентгенограмі кардіомегалії ($KTI > 0,5$) у поєднанні з ціанозом вказує на наявність у дитини ПВС.

3. Призначення дитині 100%-ого кисню допомагає диференціювати ПВС з легневими захворюваннями. Цей тест необхідно використовувати у всіх пацієнтів, що мають стійкий центральний ціаноз. Оцінку результатів тесту проводять через 10-15 хвилин дихання 100% киснем. Нормальний показник тиску кисню (pO_{2art}) в артеріальній крові немовляти першої доби життя повинен бути понад 80 мм рт. ст. Після призначення 100% кисню pO_{2art} повинен піднятися вище 100 мм рт. ст. у пацієнтів з несерцевими захворюваннями; у пацієнтів з ПВС та право-лівим шунтуванням крові PaO_2 рідко підвищується більш ніж на 10-30 мм рт. ст., і рівень цього показника залишається нижче 100 мм рт. ст.

4. Стійкий ціаноз після дихання 100% киснем, як правило, вказує на наявність ПВС. Якщо ціаноз зникає, він скоріше за все має легеневе походження.

5. Стійку легеневу гіпертензію новонароджених слід підозрювати у кожного новонародженого з глибоким ціанозом. Персистуючий ембріональний кровообіг — це синдром періоду новонародженості, що характеризується стійкою гіпертензією в ЛА. Це приводить до право-лівого шунтування крові через ВАП за відсутністю внутрішньосерцевих аномалій. Синдром супроводжується тахіпноєю, підсиленням II тону на ЛА, м'яким систолічним тремтінням, недостатністю трикуспідального клапана

Ціаноз повинен зникнути після призначення кисню. Для визначення протокового скиду справа–наліво можна користуватися показниками різниці між передпротоковими та післяпротоковими газами артеріальної крові або даними черезшкірного моніторингу кисню. Градієнт насичення киснем до 10% при відсутності органічної патології серця свідчить про наявність синдрому легеневої гіпертензії новонароджених.

6. Легеневе ураження звичайно супроводжується тахіпноє з втягуванням міжреберних проміжків, хрипами. Зміни на рентгенограмі дозволяють діагностувати ателектази легенів, хворобу гіалінових мембран або пневмоторакс.

7. Депресія центральної нервової системи характеризується пригніченим поверхневим аритмічним диханням, а також слабким м'язовим тонусом і може свідчити про наявність легневих проблем у немовляти.

8. Тотальний аномальний дренаж легневих вен – це виключення з правила зникнення ціанозу після призначення 100% кисню. ТАДЛВ – тяжка природжена вада серця, при якій реакція на призначений O_2 схожа на реакцію при несерцевих порушеннях, тобто при цій ваді спостерігається зниження ціанозу після призначення кисню.

При тривалій і різко вираженій гіпоксемії у тканинах включаються механізми анаеробного гліколізу, відбувається накопичення кислих продуктів метаболізму і розвивається метаболічний ацидоз. Стадія компенсації характеризується лужним дефіцитом, а при декомпенсованому ацидозі зменшується рН крові.

Якщо підозрюється природжена вада серця синього типу, то початкова оцінка включає аналіз гіпероксії, ЕКГ, вимірювання кров'яного тиску на всіх чотирьох кінцівках та рентгенографію грудної клітки.

Синдром серцевої недостатності є одним із грізних ускладнень перебігу природжених вад серця. Проблема її діагностики та лікування залишається актуальною у зв'язку з високим ризиком розвитку раптової смерті та низькою п'ятирічною виживаємістю в дорослих хворих. Точної статистики про кількість дітей з СН не існує, але природжені вади серця посідають перше місце серед чинників її розвитку, особливо в періоді новонародженості та в грудному віці. Відомо, що серцева недостатність – одна з головних причин інвалідизації та смертності у дітей з природженими вадами серця. Провідні фахівці наголошують, що СН – захворювання мультифакторне, при якому первинне порушення функції серця викликає цілу низку гемодинамічних, нервових та гормональних адаптаційних реакцій, що спрямовані на підтримку кровообігу відповідно до потреб організму; а далі, по мірі вичерпання механізмів компенсації, має місце неспроможність серця перевести венозний приплив у адекватний серцевий викид, і серце не забезпечує органи та тканини необхідною

кількістю крові за наявності нормального або збільшеного венозного притоку.

Несвоєчасно визначена серцева недостатність може викликати суттєві зміни серцево-судинної системи, які не завжди є зворотніми. У дітей з ПБС СН може виникати як до оперативної корекції вади, так і в ранньому і віддаленому післяопераційних періодах. Доведено, що до маніфестації СН у хворих з ПБС призводить зрив тривалої гіперфункції та компенсаторної гіпертрофії міокарда. Після хірургічного лікування вади у частини пацієнтів зберігаються залишкові анатомічні або фізіологічні аномалії (резидуальні дефекти, наслідки операції та її ускладнення), що є предикторами розвитку СН. Також після оперативної корекції ПБС причинами формування ХСН може бути ятрогенне ураження міокарда, міокардит.

Відомо, що при серцевій недостатності розвивається невідповідність між роботою серця та потребами тканин у кисні та поживних речовинах. Для ХСН як складного клінічного синдрому є характерним зниження насосної функції серця (але не завжди) і хронічна гіперактивація нейрогуморальних систем. Взаємодія останніх з біохімічними системами, в результаті чого розвивається структурно-функціональна перебудова кардіоміоцитів, і є основою патогенезу ХСН.

Головним патогенетичним фактором, що визначає розвиток СН у хворих з природженими вадами серця, є гіперкінетичне перевантаження камер внаслідок великого артеріовенозного шунтування крові в МКК або підвищена робота шлуночків для подолання перешкоди на шляху відтоку крові в магістральні судини. Розрізняють три основні групи природженої патології серця, що спричиняють СН у дітей з ПБС:

- патологічне ліво-праве шунтування крові, внаслідок якого розвивається посилений легеневий кровоплин (септальні дефекти, відкрита артеріальна протока, загальний артеріальний стовбур, дефект аорто-легеневої перетинки, аномальний дренаж легеневих вен);
- обструкція лівих відділів серця (коарктація або стеноз аорти, синдром гіпоплазії лівих камер, мітральний стеноз, трьохпередсердне серце);
- ураження серцевого м'яза (міокардит, асфіксія у дитини з ПБС; комбінація ПБС з аномальним відходженням лівої коронарної артерії, дилатаційною або гіпертрофічною кардіоміопатіями).

Тяжке сполучення СН з артеріальною гіпоксемією розвивається в дітей з ціанотичними вадами, коли недостатність кисню в тканинах, у тому числі в міокарді, призводить до його пошкодження. Це значно погіршує прогноз і виразність гемодинамічних розладів.

Відомо, що прогресування СН у дитини з ПБС можуть посилювати природжені порушення серцевого ритму, які нерідко сполучаються з природженими дефектами розвитку серця.

Найчастіші ПВС (септальні дефекти та ін.) з помірним об'ємним перевантаженням шлуночків, як правило, не проявляються серцевою недостатністю з періоду новонародженості. Складні комбіновані вади, навпаки, можуть з перших днів життя дитини призводити до маніфестації тяжкої СН (транспозиція магістральних судин, загальний артеріальний стовбур, синдром гіпоплазії лівого шлуночка, критичний стеноз/атрезія легеневої артерії, атрезія тристулкового клапану, критична тетрада Фалло, аномальний дренаж легеневих вен, аномалія Епштейна, великі дефекти міжшлуночкової і міжпередсердної перетинки, атріовентрикулярна комунікація, тяжка коарктація аорти, велика відкрита артеріальна протока, тяжкий стеноз аорти).

Відносно патогенезу СН при ПВС відомо, що на її ранніх стадіях відбувається нейрогуморальна активація (норадреналін, МНУП, ангіотензин II, оксид азоту, ендотелін та ін.), що підтримує адекватний серцевий викид. СН розвивається спочатку субклінічно, починаючись з виникнення лівошлуночкової дисфункції.

З іншого боку, нейрогормони мають пряму цитотоксичну дію на клітини міокарда та ендотелію, що призводить до змін форми та структури (процесів ремоделювання серця). Гіпертрофія міокарда функціонально перевантажених відділів серця є важливим механізмом його тривалої адаптації. Однак прогресування перебудови серця поступово погіршує його скоротливу здатність. Замикається порочне коло: тривала активація нейрогормонів призводить до проліферації та ремоделювання міокарда; остання сприяє прогресуванню декомпенсації, що в свою чергу стимулює гіперсекрецію нейрогормонів. Вищевикладене супроводжується розвитком і прогресуванням систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ.

Провідні фахівці вважають, що при ПВС розвитку ХСН сприяє значна доля «некорисної» роботи в загальній діяльності серця, що значно зростає при фізичному навантаженні та більше виражена при перевантаженні опором.

В основу класифікації порушень кровообігу покладені положення, що були розроблені М. Стражеско, В. Василенко і Г. Лангом ще у 1935 р. У 1987 р. Н.О. Белоконь вперше запропонувала класифікацію СН з урахуванням особливостей дитячого віку, яка також була побудована на підставі клінічних критеріїв діагностики і на сьогоднішній день є найпоширенішою в практиці дитячих кардіологів і педіатрів.

Класифікацію СН, в якій би в більшій мірі враховувались особливості розвитку синдрому саме в дітей з ПВС, запропонував О.С. Шарикін. Автор вважає доцільним використовувати в дітей раннього віку з природженими вадами серця класифікацію СН з урахуванням лікування, що проводиться, і на базі цієї концепції виділяє чотири ступені СН:

I ступінь – помірні тахікардія і задишка (до 120% від норми) у спокої або при невеликому навантаженні (годуванні); печінка збільшена до 3 см.

Розміри серця можуть бути не збільшені. За допомогою медикаментозної терапії вдається домогтися компенсації показників.

II ступінь – наростання тахікардії і задишки до 125-150% від норми (у спокої); печінка збільшена більше, ніж на 3 см. Можливі набряки на ступнях і обличчі, занепокоєння, ускладнення при годуванні, періодично прослуховуються непостійні застійні хрипи в легенях. Рентгенологічно або при ЕхоКГ – помітна дилатація порожнин шлуночків. Медикаментозна терапія зменшує симптоми до рівня I ступеня.

III ступінь – тахікардія і задишка досягають 160% і більше; значна гепатомегалія (більше 3 см), периферичні набряки й асцит, постійні застійні хрипи в легенях. Дитина млява, загальмована. Розміри серця значно збільшені. Стандартна медикаментозна терапія малоефективна, нерідко потрібно проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ) для стабілізації стану.

IV ступінь (кардіогенний шок) – артеріальна гіпотонія, декомпенсований ацидоз, периферичний вазоспазм (зниження наповнення капілярів кров'ю, холодні кінцівки), блідість, різке пригнічення ЦНС, олігурія. Можлива брадикардія (ЧСС менше 80 за 1 хвилину).

Автор вважає, що при I-II ст. СН медикаментозна терапія дозволяє швидко стабілізувати стан малюка, виконати діагностичні процедури і оперувати хворого згідно плану. При III-IV ст. терапія має бути інтенсивною і часом набуває рис реанімації. Оперативна корекція може виконуватись тільки після стабілізації основних гемодинамічних і метаболічних показників, в тому числі, за необхідності, проведення ШВЛ.

Наведена класифікація, що також заснована виключно на даних клініки, безумовно, визначає новий ступінь побудови логічної та зручної схеми оцінки функції серця в пацієнтів з ПВС, дає змогу визначати стан серця у хворих з клінічними проявами СН.

В той же час, у сучасних умовах широкого розповсюдження УЗ-методів діагностики виникає можливість подальшого вдосконалення діагностики і класифікації СН за рахунок доповнення діагностичних критеріїв об'єктивними ультразвуковими параметрами, показниками центральної гемодінаміки і внутрішньосерцевої кінетики, що свідчать про порушення скоротливої здатності міокарда.

Перша робоча класифікація серцевої недостатності в дітей раннього віку, що побудована з урахуванням варіанту міокардіальної дисфункції та ступеня її тяжкості, була запропонована Г.С. Сенаторовою, І.М. Галдіною (табл. 1).

Класифікація серцевої недостатності в дітей раннього віку

Ступінь тяжкості	Ехокардіографічні критерії діагностики варіанту та ступеня тяжкості серцевої недостатності у дітей раннього віку				
	Систолічний варіант (ФВ < 60%)			Діастолічний варіант (ФВ > 60%)	
	ФВ, %	ΔS , %	V_{cf} , c^{-1}	V_E/V_A	IVRT, % від нормативу
I	41-60	16-30	0,75-1,15	< 1 або від 1 до 2	> 120
II	25-40	7-15	0,35-0,74	< 1	50-70
III	< 25	< 7	< 0,35	> 2	< 50

Увагу на питання діагностики початкової стадії ХСН у дітей і підлітків звернули у своїх дослідженнях Л.Ф. Богмат і Л.І. Рак (2009), які запропонували відносити до неї пацієнтів з ФВ ЛШ, меншою за 55%. Ті ж автори вперше визначили субклінічну стадію ХСН у дітей з ФВ ЛШ від 55 до 60%.

Виходячи з того, що кожна стадія СН за відсутності своєчасного патогенетичного лікування прогресує і трансформується в більш тяжку, Л.Ф. Богмат (2009) основним принципом сучасної тактики лікування хворих вважає якомога раніший початок патогенетичної терапії. Тобто своєчасне адекватне лікування СН, в тому числі на етапі її субклінічної стадії, дає надію попередити подальше ремоделювання серця та погіршення його функції.

Для вдосконалення можливостей прогнозування і ранньої діагностики серцевої недостатності в численній групі дітей з природженими вадами серця є доцільним проаналізувати особливості її розвитку і клінічних проявів в залежності від гемодинамічної характеристики групи, до якої належить вада.

Особливості клінічних проявів серцевої недостатності у дітей раннього віку в залежності від гемодинамічної характеристики природженої вади серця

В описі синдрому серцевої недостатності провідні фахівці з дитячої кардіології відображують таке:

- поява вираженої блідості шкіри та слизових оболонок губ з помірним периоральним ціанозом при фізичному навантаженні (42% хворих); у малюків першого року життя – при смоктанні, плачі, кашлі, акті дефекації, перевдяганні, купанні, пеленанні;
- тахікардія та задишка у спокої або при фізичному навантаженні з подовженням часу реституції, ортопноє;

- зниження толерантності до фізичного навантаження, що може бути обумовлено як серцевою слабкістю, так і слабкістю периферичних м'язів внаслідок тканинної гіпоксії;
- вологі хрипи в нижніх відділах легенів за відсутності ознак ГРВІ, кількість яких пропорційна вираженості тахікардії та задишки у спокої (III ФК);
- збільшення розмірів печінки, її чутливість при пальпації, при цьому розміри швидко змінюються в залежності від ефективності терапії;
- поява периферичних набряків.

Доведено, що гемодинамічна основа патогенезу СН у дітей з ПБС обумовлює особливості клінічних проявів цього ускладнення.

Відомо, що ознаки серцевої недостатності, що з'являються у хворих з ПБС зі збагаченням малого кола кровообігу, переважно свідчать про наявність великого артеріовенозного шунтування крові. Гіперволемія малого кола кровообігу також не є провідною в клінічній картині СН; вона розвивається в результаті артеріовенозного скиду крові через септальні дефекти або патологічні сполучення на рівні аорти та легеневої артерії. У дітей з ПБС, що супроводжуються перевантаженням МКК (так звані «білі» вади), у разі виникнення гострих інтеркурентних захворювань можуть швидко розвиватись ознаки лівошлуночкової СН, коли переважає не стільки зниження серцевого викиду, скільки перевантаження малого кола кровообігу. У дитини посилюється задишка (спочатку експіраторна, потім – змішана), тахікардія, з'являється ціаноз і вологі хрипи в легенях у великій кількості.

Фракцію викиду ЛШ не доцільно використовувати в якості інтегрального показника насосної функції ЛШ, адже навіть у дітей з СН ПА ст. вона часто не є нижчою за 60%. Останнє є досить типовим для пацієнтів із септальними дефектами, коли особливості руху міжшлуночкової перетинки поряд із гіперактивацією симпатoadреналової системи тривало підтримують названий показник у межах вікової норми. В той же час гіперактивація стінок шлуночків не призводить до збільшення ударного об'єму, часом він має тенденцію до зменшення. Адже за наявності патологічного транссептального сполучення обсяг ліво-правого шунтування також зростає внаслідок симпатoadреналової стимуляції, частина крові з лівого шлуночка потрапляє не в аорту, а в порожнину ПШ і далі в мале коло кровообігу. Таким чином, навіть за наявності вірогідного збільшення ЧСС по мірі зростання ступеня тяжкості СН, росту швидкості скорочення волокон міокарда ЛШ, хвилинний об'єм кровоплину поступово зменшується.

При ПБС з хронічною артеріальною гіпоксемією та вираженою гіперволемією МКК (ТМС, ЄШ, ЗАС) недостатність кровообігу зумовлена не тільки гіперкінетичним перевантаженням правого шлуночка у зв'язку з

високою легеневою гіпертензією, але й тяжкими порушеннями метаболізму міокарда в умовах хронічної гіпоксії.

При ПБС із хронічною артеріальною гіпоксемією та гіповолемією МКК (хвороба Фалло, ТМС зі стенозом ЛА) серцева недостатність розвивається при порушенні компенсаторних механізмів на тлі хронічної гіпоксії, що призводить до патологічної перебудови обміну вуглеводів і ацидотичних порушень. При таких вадах декомпенсація може маніфестувати задишково-ціанотичними нападами, в генезі яких основну роль відіграє спазм вихідного відділу ПШ і стенозованої легеневої артерії. Це призводить до суцільного шунтування крові в аорту. На тлі звичайного для пацієнта акроціанозу виникає напад задишки, тахікардії, ціаноз посилюється, дитина знервована, нерідко налякана, намагається присісти навпочіпки. Пізніше може розвинутися гіпоксична кома, судоми.

При вадах обструктивного типу (коарктація і стеноз аорти, стеноз легеневої артерії) клінічні прояви СН мають деякі особливості, що пов'язані з симптомами низького серцевого викиду. До них відносять: знижений пульс; холодні кінцівки; погане наповнення капілярів; тахікардію; задишку; гіпотрофію; дисфункцію органів, що страждають від відносної ішемії (особливо нирок). У частини хворих цієї групи діагностують порушення коронарного кровотоку, зниження серцевого викиду у зв'язку зі зменшенням порожнини серця внаслідок гіпертрофії міокарда.

Відомо, що ознаки СН у дітей з ПБС маніфестують або збільшуються в результаті приєднання септичного ендокардиту, запальних процесів у міокарді, під час дитячих інфекцій, ГРВІ, бронхітів, пневмоній. Чітке відокремлення право- і лівошлуночкового типів СН в дитячому віці є вкрай утрудненим.

Таким чином, гемодинамічна характеристика вади накладає відбиток на особливості клінічної маніфестації СН у дітей з ПБС, яка у дітей раннього віку має стрімкий прогресивний перебіг. В залежності від анатомії і патофізіології вади СН може бути ліво- або правошлуночковою зі швидким переходом в бівентрікулярну. Доклінічну стадію СН можна виявити лише за допомогою сучасних інструментальних методів (ЕхоКГ, ДопплерЕхоКГ). В сучасних умовах у дітей із ПБС набуває доцільності оцінка функціонального стану не тільки лівого, але й правого шлуночка і діагностика доклінічної стадії серцевої недостатності.

Міокардіальна дисфункція у дітей з природженими вадами серця.

СН означає не тільки неспроможність серця підтримувати адекватний викид, але й можливість забезпечити нормальний його рівень за рахунок підключення компенсаторних механізмів (підвищення КДО і КДР шлуночків за механізмом Франка-Старлінга). В останньому випадку йдеться про приховану, субклінічну СН. Доведено, що в частини пацієнтів

клінічній маніфестації серцевої недостатності передують безсимптомна дисфункція шлуночків, яку можна виявити при проведенні ультразвукового дослідження серця.

Згідно основним положенням рекомендацій Європейського кардіологічного товариства (2005, 2008 рр.) з питань діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності відомо, що різниця між міокардіальною (серцевою) дисфункцією і серцевою недостатністю полягає в наявності відповідного анамнезу, типових клінічних симптомів СН (в стані спокою чи в процесі навантаження) в доповнення до об'єктивних ЕхоКГ ознак у вигляді міокардіальної дисфункції (сistolічної та/або діастолічної) в стані спокою. СН перш за все асоціюється з систолічною дисфункцією ЛШ. В той же час відомо, що безсимптомна міокардіальна дисфункція ЛШ вважається попередником симптоматичної серцевої недостатності й асоціюється з високою смертністю, а систолічну та діастолічну СН не слід розглядати як окремі патофізіологічні процеси. Тому наявність асимптоматичної міокардіальної дисфункції в частини дітей з ПВС заслуговує на увагу та дає можливість своєчасно провести корекцію терапії в напрямку профілактики подальшого прогресування та клінічної маніфестації хронічної СН.

Таким чином, порушення насосної функції шлуночка може бути обумовлене двома причинами: систолічною та діастолічною дисфункцією. У частини хворих з гіпертрофією та дилатацією шлуночків спостерігається одночасно систолічна та діастолічна дисфункція і, як наслідок, порушення як викиду, так і наповнення.

Виділяють 3 типи діастолічної дисфункції: тип I (уповільненого розслаблення), при якому більша частина крові надходить у шлуночок у фазу передсердного наповнення, відношення швидкості кровотоку у фазу швидкого наповнення (E) до швидкості кровотоку у фазу передсердного наповнення (A) виражається співвідношенням $E/A < 1$; тип II (псевдонормалізація), коли $1 < E/A < 2$, але зменшується час ізометричного розслаблення і змінюється час уповільнення потоку у фазу швидкого наповнення; тип III (рестриктивний), при якому $E/A > 2$. Змішаний тип міокардіальної дисфункції характеризується поєднанням критеріїв, притаманних систолічному і діастолічному варіантам СН.

З часом гіпертрофія міокарда збільшує ригідність стінок шлуночків і несприятливо впливає на розслаблення. Збільшенням ступеня гіпертрофії знижується діастолічна податливість серцевих камер, що призводить до підвищення КДР з метою забезпечення адекватного наповнення шлуночка і хвилинного об'єму кровотоку (ХОК) за рахунок посилення скоротливості передсердь. Зниження насосної функції серця може бути як абсолютним, так і відносним, наприклад, при анемії (зниження кисеньтранспортуючої функції крові) або значному підвищенні метаболічних потреб органів і тканин в умовах фізичного або психоемоційного напруження. При цьому прояви СН можуть маніфестувати за нормальних або навіть підвищених

показників ХОК (варіант СН з високим ХОК). Така ситуація (незмінний рівень ХОК у спокої) є характерною для ранніх стадій СН.

При діастолічній недостатності, на відміну від систолічної, дилатація шлуночка може бути відсутня; кінцево-діастолічний розмір ЛШ і тиск на шляхах притоку підвищені; фракція викиду практично не змінена.

Відомо, що в фазі повільного наповнення та систоли передсердь до шлуночків надходить 20% об'єму крові. Розглядаючи послідовність надходження крові у шлуночок, що відбувається у два етапи – фазу швидкого наповнення (в ранню діастолу) і повільного наповнення (пізню діастолу), дослідники встановили, що перша фаза пасивна та залежить від комплаєнсу стінок ЛШ, друга активна та складається з діастазиса й систоли передсердь. За відсутності порушень діастолічного розслаблення внесок передсердь у формування серцевого викиду не перевищує 25%. Якщо розслаблення міокарда шлуночків порушується, участь фази повільного наповнення і, особливо, систоли передсердь у підтримці серцевого викиду значно зростає, що є компенсаторним механізмом.

Останнім часом проблему ХСН розглядають з позиції порушення біоенергетичних процесів у міокарді. Йдеться про сповільнення обміну АТФ і креатинфосфату, порушення співвідношення електролітів (калію, натрію, магнію) і розвиток хронічної кисневої недостатності серцевого м'яза. Дослідженнями у сфері молекулярної кардіології доведене порушення утворення енергії в мітохондріях, її надходження до міофібрил за допомогою креатинфосфату, зміну кальцієвої регуляції та функції скоротливих білків. При тому дистрофічні, дегенеративні та запальні зміни в міокарді потенціюють прогресування ХСН, призводять до електричної нестабільності міокарда, провокують розвиток аритмій. Останні підсилюють серцеву декомпенсацію в подальшому.

Таким чином, вирішальну роль у погіршенні функції серця відіграють порушення утилізації енергії, зумовлені як змінами основних скоротливих білків, які виявляються зменшенням кількості міофібрилярних білків, у тому числі білків актоміозинового комплексу, так і змінами фізико-хімічної структури міозину, що призводить до зниження АТФ-активності.

Тобто умовно в розвитку СН можна виділити три етапи: ураження міокарда, включення компенсаторних механізмів і виникнення клінічних проявів серцевої недостатності, компенсації або її порушень. Саме на цьому базується гіпотеза, що за порушеного енергоутворення процеси розслаблення серця змінюються раніше, ніж показники систолічної функції.

Таким чином, розвиток міокардіальної дисфункції передуює клінічним проявам СН і може бути діагностованим за допомогою сучасних ультразвукових методів дослідження. Діастолічна серцева недостатність завжди включає діастолічну дисфункцію, але наявність діастолічної дисфункції міокарда не завжди супроводжується клінічними проявами СН,

найчастіше передуючи порушенням систолічної функції серця. Нам імпонує точка зору про те, що стан діастолічної функції шлуночків можна використовувати як маркер ушкодження міокарда.

Кількість повідомлень про дослідження діастолічної функції серця у дітей з природженими вадами серця невелика та стосується переважно стану лівого шлуночка. Ми виявили порушення діастолічної функції шлуночків у дітей з ПВС в доопераційному періоді (переважно тип уповільненої релаксації), і рестриктивний тип її порушень більше ніж у 50% обстежених в віддаленому періоді після оперативної корекції вади. Порушення діастолічної функції правого шлуночка виявляли у хворих з легеневою гіпертензією, гіпертрофією стінки правого шлуночка.

Аритмії серцевої діяльності у дітей із природженими вадами серця

Порушення серцевого ритму та провідності є одними з найчастіших ускладнень ПВС у дітей різного віку, що можуть розвинути як за природного перебігу вади, так і після оперативної корекції. Наявність у дитини природженої структурної патології серця, що призводить до перевантаження тиском або об'ємом, а також зміни в міокарді на тлі тривалої гіпоксемії, що обумовлена ПВС, викликають електричну нестабільність міокарда та сприяють виникненню аритмій. Виходячи з цього, провідні фахівці пропонують використовувати ЕКГ високої роздільної здатності як метод контролю електричної нестабільності міокарда в дітей з природженими вадами серця. Проведення хірургічної корекції вади значно покращує гемодинамічні умови та загальний стан хворих, але підвищує ймовірність розвитку в них порушень серцевого ритму та провідності. Аритмії виникають як у ранньому, так і у віддаленому післяопераційному періодах: до операції в 19-23% хворих з ПВС, а після кардіохірургічного втручання їх частота зростає до 42-67%. До предикторів розвитку аритмій включають інтра- та післяопераційне пошкодження міокарда. Відомо, що порушення ритму та провідності можуть, в свою чергу, призводити до прогресування гемодинамічних розладів, сприяти розвитку СН з порушенням систолічної та діастолічної функцій серця, погіршувати стан хворих, призводити до їх інвалідизації та навіть бути причиною раптової смерті. Серед факторів ризику раптової смерті визначають пароксизмальні надшлуночкові і шлуночкові тахікардії, мерехтіння/тріпотіння передсердь, синдром подовженого інтервалу QT.

Доведено, що при деяких анатомічних вадах ризик розвитку раптової серцевої смерті є найвищим. Так, серед причин раптової смерті 101 дитини, які загинули у відділенні дитячої кардіології дитячого госпіталю в Техасі (США) протягом 25 років спостереження, F. Garson і D. MacNamara у більшості випадків виявили ПВС. У пацієнтів, які померли в до- і післяопераційному періодах, переважно діагностувалися ПВС з ліво-правим шунтуванням і високою легеневою гіпертензією, а також

комбіновані вади типу Фалло. Виказана пропозиція, що в кожній дитині з виявленою миготливою аритмією доцільно та необхідно перш за все виключити природжену ваду серця. Миготлива аритмія найчастіше реєструється в пацієнтів з ПБС «синього» типу, а також з аневризмою лівого шлуночка. Саме в них можуть розвинутись ішемічні зміни у міокарді, що з часом призведе до розвитку порушень ритму серця.

Встановлено високий ступінь залежності між вихідним значенням середнього тиску в легеневій артерії та наявністю порушень ритму у віддаленому періоді після операції Фонтена: чим більше величина тиску, тим вище ймовірність виникнення аритмій. За даними тих же авторів, розвиток віддалених аритмій відбувається після двох років післяопераційного спостереження.

Перенесені кардіохірургічні втручання можуть стати причиною формування повної АВ-блокади. Провідні фахівці пропонують проведення 24-годинного холтерівського моніторування ЕКГ на 10-й і 14-й день після проведення хірургічної корекції ПБС для вирішення питання про необхідність постійної кардіостимуляції в разі розвитку блокад.

На думку Ю.М. Горбатих і співавт. (2003), післяопераційні АВ-блокади є тяжким ускладненням операції з приводу ДМШП, оскільки саме вони визначають перебіг післяопераційного періоду. В 78% дітей з післяопераційними АВ-блокадами виникає необхідність у імплантації електрокардіостимулятора.

У результаті проведених Г.С. Сенаторовою і співавт. (2003-2010 рр.) досліджень встановлено, що порушення серцевого ритму та провідності виявляються в 23% дітей з ПБС до оперативної корекції, і частота їх у прооперованих дітей у віддаленому катамнезі після корекції зростає в середньому в 2,5 рази.

Аритмії можуть збільшувати ймовірність тромбозів і емболії, суттєво погіршувати функціональний стан хворих, призводячи до їх інвалідизації. Таким чином, розвиток аритмій у пацієнтів з природженою патологією серця тісно пов'язаний з особливостями гемодінамики, що обумовлені вадами, локалізацією дефектів, які самі по собі можуть порушувати нормальну анатомію та фізіологію провідних шляхів. В якості предикторів порушень серцевого ритму визнають наявність мікроструктурних аномалій серця. Розвиток аритмій потенціюється безпосереднім впливом оперативної корекції, її складністю, масштабністю й успішністю, ступенем травмування міокарда, післяопераційними змінами в центральній нервовій системі, наявністю післяопераційних ускладнень.

Синдром легеневої гіпертензії у дітей із природженими вадами серця.

Вторинна легенева гіпертензія (ЛГ) є одним з тяжких наслідків гемодинамічних розладів, що зумовлені наявністю природженого анатомічного дефекту серця або магістральних судин. ЛГ діагностують

при такому патологічному стані кровотоку в судинах легенів, коли систолічний тиск у стовбурі легеневої артерії перевищує 30 мм рт.ст. або середній тиск в ЛА перевищує 20 мм рт.ст.

У патогенезі ЛГ значну роль відіграють порушені механізми вазорелаксації та вазоконстрикції, що реалізуються через ендотеліальний фактор релаксації, активним діючим субстратом якого є оксид азоту. ЛГ може розвинутих і прогресувати за наявності в пацієнтів природженої вади зі збільшеним легеневим кровотоком за рахунок додаткового обсягу крові, що надходить до судин малого кола кровообігу через патологічні транссептальні сполучення або шунти на рівні магістральних судин. Гіпертензією судин МКК можуть ускладнюватись аціанотичні природжені вади серця: ДМШП, АВК, ВАП, дефект аортолегеневої перетинки, ДМПП та ін., – і ціанотичні вади: транспозиція магістральних судин з ДМШП, загальний артеріальний стовбур (ЗАС), єдиний шлуночок серця (ЄШС) та ін. Крім того, до розвитку ЛГ призводить підвищений тиск у легеневих венах у пацієнтів з коарктацією аорти, аномальним дренажем легеневих вен, стенозом легеневих вен, трьохпередсердним серцем, мітральним стенозом. Розрізняють артеріальну (прекапілярну) і венозну (посткапілярну) ЛГ.

Розвитком прекапілярної легеневої гіпертензії ускладнюється перебіг більшості ПВС з гіперволемією МКК і артеріовенозним шунтуванням крові (ДМПП, ДМШП, ВАП, АДЛВ, ЗАС, АВК, ТМС та ін.). Посткапілярна, венозна гіпертензія частіше пов'язана з застоєм у МКК на тлі хронічної лівошлуночкової недостатності на пізніх стадіях природного перебігу ПВС з перевантаженням лівих відділів серця (недостатність або стеноз мітрального клапану, клапанний стеноз аорти, коарктація аорти).

Для практичного використання зручно виділяти легеневу гіпертензію трьох ступенів : 1 ступінь (початкова ЛГ) – тиск у легеневій артерії становить 30–50% від аортального; 2 ступінь (помірна ЛГ) – 51–70%; 3 ступінь (висока ЛГ) – понад 70%.

Дитина з ПВС, у якій систолічний тиск в ЛА не перевищує 30% від системного, патологічний скид крові в МКК не перевищує 30% від ХО в МКК, співвідношення ЗЛСО до системного не більше 0,3, може бути віднесена до 1-ої групи за ЛГ. Такий хворий потребує постійного динамічного контролю кардіолога та кардіохірурга, однак оперативна корекція вади серця може бути відстроченою, якщо для такого рішення є вагомі медичні підстави.

Якщо тиск в ЛА перевищує 50–70% від системного, скид крові в МКК перевищує 50% його МОК, співвідношення ЗЛСО до системного в межах 0,3, хворий належить до 2-ої групи за ЛГ і має бути прооперований негайно. При подальшому зростанні тиску в ЛА і ЗЛСО відбуваються незворотні зміни судин МКК, коли легенева гіпертензія зберігається навіть після хірургічної корекції вади серця та призводить до фатального прогресування правошлуночкової серцевої недостатності.

При наростанні ЛГ шунтування крові через дефект поступово зменшується, а згодом його напрямок змінюється на право-лівий, що клінічно маніфестує зменшенням інтенсивності органічного шуму і появою транзиторного, а потім стійкого ціанозу.

Висока ЛГ розвивається приблизно у 30% дітей, у яких вади серця не прооперовані своєчасно. Швидкість розвитку цього важкого ускладнення суто індивідуальна та залежить від анатомії вади і тяжкості гемодинамічних порушень, а також від особливостей будови легеневих судин і тривалості збереження в них ембріонально-гіперпластичної тканини, особливо в судинах прекапілярного русла.

Швидко ЛГ розвивається та прогресує при вадах серця, що супроводжуються великим об'ємом патологічного шунтування в мале коло кровообігу та гемодинамічною передачею системного артеріального тиску в легеневу артерію (великий ДМШП, ЄШС, ЗАС, широкий ВАП).

Морфологічні зміни в легеневих судинах прогресують від гіпертрофії м'язового шару артерій, проліферації клітин інтими до розвитку фіброзу та фіброеластозу, облітерації судин і розвитку плексиформних змін в артеріях, послідовно формуючи гіперволемічну, змішану та склеротичну стадії ЛГ. Склеротична стадія ВГЛА характеризується незворотними змінами в судинах, і коли вона розвинулась, хірургічне лікування проводити пізно. На тлі прогресування ЛГ і ремоделювання легеневих судин розвиваються процеси ремоделювання легеневої артерії та правого шлуночка серця, переважно дилатація його порожнини та гіпертрофія стінок. З часом маніфестує серцева недостатність, розвиток якої значно погіршує прогноз життя дитини й успіху оперативного втручання.

У частини пацієнтів з ВГЛА підвищення тиску в судинах легенів зберігається після хірургічної корекції вади серця та призводить до фатального прогресування правошлуночкової серцевої недостатності. Єдиним надійним засобом запобігання високій ЛГ є своєчасна хірургічна корекція вади або ендovasкулярне закриття дефекту. Залежно від тяжкості ЛГ, частіше в пацієнтів зі складними вадами, вирішується питання про паліативну або радикальну корекцію. Наприклад, операцію звужування легеневої артерії з метою зменшення гіперволемії МКК як перший етап хірургічного лікування проводять за наявності сполучених вад і аномалій, які утруднюють радикальну корекцію міжшлуночкових дефектів.

Роль біомаркерів у діагностиці міокардіальної дисфункції та пошкодження міокарда у пацієнтів із природженими вадами серця

Відомо, що тривалі гемодинамічні порушення в пацієнтів з природженими вадами серця можуть призводити до незворотніх змін у міокарді. За даними морфологів, у процесі розвитку гіпертрофії міокарда в дітей віком до 3 міс. життя з природженими вадами серця беруть участь не

лише збільшення об'єму м'язових волокон та їхніх ультраструктур, але й справжня гіперплазія кардіоміоцитів. Водночас із цим розвивається гіперплазія ретикулінових аргірофільних волокон строми серця. Подальші дістрофічні зміни міокарда та строми можуть призводити до розвитку мікронекрозів, а з часом – до поступового розростання сполучної тканини та виникнення дифузного й осередкового кардіосклерозу. Дослідження Matsuda H. et al. доводять значне збільшення з віком у пацієнтів з тетрадою Фалло діаметру кардіоміоцитів правого шлуночка, що вже після 4 року життя дитини призводить до розвитку незворотних змін (ядерної дегенерації та міжклітинного фіброзу). Інші автори наголошують на звісній передбачуваності переходу гіпертрофованих кардіоміоцитів із стадії компенсації до декомпенсації.

На думку Л.Г. Воронкова (2000), при досягненні біологічного ліміту гіпертрофії кардіоміоцитів ініціюється механізм апоптозу. Останнє є результатом механічного розтягнення, гіпоксії, гіперпродукції ангіотензину II, оксида азоту, мозкового натрій-уретичного пептиду, оксидантного стресу. Тобто ремоделювання структур міокарда (гіпертрофія, дилатація, деформація порожнини) є фундаментальним компонентом розвитку СН, подальше прогресування якої тільки збільшує ремоделювання та ініціює загибель кардіоміоцитів. Проведені дослідження доводять, що функціональні зміни серцево-судинної системи завжди пов'язані з відповідною структурною перебудовою клітини серцевого м'яза.

Доведено, що в пацієнтів з ПБС, природний перебіг котрих призводить до компенсаторної гіпертрофії міокарда, навіть за структурно нормальних коронарних артеріях виникає дисбаланс між можливостями коронарного кровотоку та масою функціонуючого міокарда, можуть розвинути функціональні порушення коронарного кровопостачання. Компенсаторна перебудова судинного русла гіпертрофованого серця супроводжується збільшенням у ньому інтрамуральних судин, артеріовенозних анастомозів, найменших вен (так званих судин В'єсена-Тебезія) серця. У частини дітей з ПБС зі збагаченням малого кола кровообігу формується вторинна легенева гіпертензія, перебудова судинного русла розвивається також і в легенях.

За даними О.П. Волосовця, С.П. Кривопустова (2008), Ю.М. Белозерова (2005), серед причин інфаркту міокарда в дитячому віці, в тому числі в новонароджених і дітей першого року життя, природжені вади серця складають 15,8%. Вищеназвані обставини тим більше заслуговують на увагу дитячих кардіологів, що, за даними Kumon K., Tanaka K., Hirata T. et al., розвиток вторинних ушкоджень міокарда в пацієнтів з анатомічними вадами серця навіть після адекватної хірургічної корекції несприятливо впливає як на протікання найближчого післяопераційного періода, так і на функціональний стан серцево-судинної системи в віддалені строки спостереження.

Суттєве доповнення до можливостей інструментальної діагностики міокардіальної дисфункції, доклінічної діагностики СН, можна отримати розширенням арсеналу біохімічних методів, що використовуються в «дорослій» кардіологічній практиці для визначення пошкодження міокарда.

Діагностична чутливість тропоніну досягає 92%, діагностична специфічність перевищує 95%. Вважається, що висока аналітична чутливість тропоніна I дає змогу виявити навіть невеликі пошкодження (мікронекрози або мікроінфаркти) – *minor myocardial injury (MMI)*. Плазмова концентрація біомаркера асоціюється зі ступенем дисфункції міокарда і підвищується в дітей з вираженими симптомами СН і у хворих, які в подальшому помирають.

У хворих з природженими вадами серця з метою діагностики ушкодження міокарда та пов'язаної з ним міокардіальної дисфункції є доцільним використовувати «мінімальний варіант»: комбінацію білкового маркера (тропонін I) і КФК-МВ. На користь такого ствердження свідчить сучасний досвід використання тропоніна I в кардіологічній діагностиці, де вже доказана його строга специфічність для серцевого м'яза і підтверджено той факт, що немає жодного ушкодження міокарда, яке б не супроводжувалося гіпертропоніемією. Означені факти обґрунтовують очікування позитивної ролі тропонінодіагностики в стратифікації ризику розвитку ХСН, раціональному доборі засобів вторинної профілактики та фармакологічної терапії, а також в моніторингу лікування та визначенні оптимальних термінів кардіохірургічного втручання в дітей з ПВС.

Істотним доповненням при діагностиці безсимптомної ліво- і правошлуночкової недостатності вважається мозковий натрійуретичний пептид (МНУП, BNP), або пропептид (преМНУП, proBNP). Мозковий натрійуретичний пептид і його попередник мають високу чутливість, специфічність і предиктивну точність відносно діагностики як систолічної, так і діастолічної серцевої недостатності.

Доведено, що дослідження його плазмової концентрації є більш інформативним, ніж встановлення катетера Свана-Ганца для реєстрації внутрішньосерцевого тиску або ЕхоКГ для оцінки серцевого викиду.

В останні роки все більшого визнання набуває ствердження, що найчастішим пусковим механізмом розвитку початкових проявів СН у пацієнтів I-II функціональних класів за NYHA є розлад метаболічних процесів у міокарді з наступним порушенням функцій його скорочення та розслаблення. Компенсаторні реакції послідовно активують нейрогуморальні механізми адаптації, спочатку адреналову систему з підключенням натрійуретичних пептидів, а в більш пізній період – ренін-ангіотензин-альдостеронову, антідіуретичну та ендотелінову системи. Тобто на доклінічному етапі розвитку СН визначення плазмової концентрації МНУП є важливим прогностичним фактором

Нашими дослідженнями встановлено, що плазмова концентрація мозкового натрійуретичного пропептиду і дітей із ПБС залежить від ступеню тяжкості СН: при СН 0 ст. – $0,54 \pm 0,02$ пмоль/мл у пацієнтів з; при СН І ст. – $0,72 \pm 0,06$ пмоль/мл ($p < 0,05$); СН ІА ст. – $0,86 \pm 0,13$ пмоль/мл ($p < 0,05$). У хворих з концентрацією проМНУП, вищою за $0,975$ пмоль/мл, вірогідно частіше діагностована легенева гіпертензія ($p < 0,05$).

Невирішені проблеми віддаленого спостереження пацієнтів після оперативного лікування природжених вад серця.

Радикальна корекція вади (анатомічна та гемодинамічна) потребує своєчасної ранньої діагностики вади та надання допомоги за відсутності ускладнень природного перебігу ПБС. Останнє є важливим, оскільки госпітальна летальність при корекції природжених вад серця значно варіює в залежності не тільки від анатомічної форми вади, але й від наявності ускладнень, супутніх захворювань, функціонального стану міокарда.

За думкою B.Friedli (1990), доцільно визначати декілька типів хірургічної корекції ПБС: повну корекцію, анатомічну корекцію з залишковими явищами, корекцію з використанням протезних матеріалів, фізіологічну корекцію (операції Senning та Mastard з приводу транспозиції магістральних судин, операція Fonten у пацієнтів з трикамерним серцем).

Також виділяють електрофізіологічні, клапанні, шлуночкові, судинні та несерцеві порушення у прооперованих хворих. Дисфункція шлуночків припускає зміни маси та структури міокарда, а також конфігурації камер і функціональних характеристик шлуночків.

До наслідків оперативної корекції відносять ті проблеми, які тісно пов'язані з проведенням втручання, запобігти котрим не є можливим на сучасному рівні медичної допомоги. Ускладнення хірургічної корекції – це стани, що виникають неочікувано під час або після операції та пов'язані з недосконалістю в роботі медичного персоналу або техніки (крововтрата, септичні стани, порушення мозкового кровообігу, розвиток септичних ендокардитів).

До резидуальних станів відносять анатомічні та гемодинамічні порушення, які є частиною вади та наявні в пацієнта після кардіохірургічної корекції вади. Залишкові дефекти виявляють приблизно в 5% випадків після корекції більшості вад і відносять до факторів підвищеного ризику розвитку септичного ендокардиту.

Неспроможність міокарда впоратися з миттєво зміненим в результаті корекції гемодинамічним навантаженням може стати визначальним фактором незадовільного результату операції.

За даними Бокерія Л.А. та співавт. (2001), у розвитку СН беруть участь як вихідні зміни серцево-судинної системи (зміни міокарда, обумовлена ішемією дисфункція міокарда), так і патологія інших

внутрішніх органів, що погіршує загальний стан організму. Друга важлива група предикторів СН включає інтра- та післяопераційне пошкодження міокарда.

Радикальна корекція вади (анатомічна та гемодинамічна) потребує своєчасної ранньої діагностики вади та надання допомоги за відсутності ускладнень природного перебігу ППС. Останнє є важливим, оскільки госпітальна летальність при корекції природжених вад серця значно варіює в залежності не тільки від анатомічної форми вади, але й від наявності ускладнень, супутніх захворювань, функціонального стану міокарда. На думку О.О. Мутаф'яна (2009), дитина з оперованим (травмованим) серцем, навіть за відмінного результату операції, не може бути дорівняна до здорової дитини. Крім того, діти з оперованим серцем завжди вважаються загрозливими за ризиком розвитку септичного ендокардиту, різних порушень серцевого ритму та провідності, вони менш толерантні до фізичних та психоемоційних стресорних перевантажень. Тому питання зняття з диспансерного обліку пацієнта, який переніс коригуючу хірургічну операцію з приводу вади серця, вважається дискусійним.

За нашими даними у пацієнтів із ППС у віддаленому катамнезі після проведеної хірургічної корекції встановлено наявність залишкових змін та ускладнень проведеного оперативного втручання у вигляді кардіалгій (22,3%), серцевих шумів (92,8%), порушень ритму серця (62,2%), ознак ремоделювання міокарда (56%) з порушенням діастолічної (67,4% лівого та 18,8% правого) та систолічної (43,4 та 47,4%) функції шлуночків, інфекційного ендокардиту (6,4%), решунтування дефектів (6,4%).

Особливості аускультативної характеристики серця, на якому було проведено кардіохірургічне втручання з приводу ППС, складається з цілої низки факторів, які можуть бути поєднаними або ізольованими, формуватись у залежності від вихідної анатомії серця, особливостей втручання, залишкових станів, ускладнень тощо. Загалом більшість серцевих шумів у прооперованих дітей можна пояснити:

- ремоделюванням серця з деформацією (обструкцією) вихідного відділу шлуночків;
- ремоделюванням з переважною дилатацією порожнини шлуночків та формуванням відносної недостатності атріовентрикулярних клапанів;
- дилатацією магістральних судин із формуванням клапанної недостатності, трансклапанної регургітації;
- підвищеною трабекулярністю шлуночків, наявністю аберагантних трабекул, хорд; іншими МАРС;
- реканалізацією дефекту або відкритого артеріального протоку;
- резидуальним градієнтом тиску на клапанах легеневої артерії або аорти, в нисхідній аорті;
- інфекційним ендокардитом та його наслідками.

Таким чином, суттєвими проблемами віддаленого післяопераційного періоду можна вважати:

- серцеву недостатність;
- міокардіальну дисфункцію;
- ремоделювання міокарда;
- резидуальну легеневу гіпертензію;
- трансклапанну регургітацію;
- інфекційний ендокардит;
- аритмії серцевої діяльності;
- затримку фізичного або психічного розвитку дитини;
- екстракардіальну патологію;
- зниження якості життя.

Зниження рівня фізичної працездатності за даними ВЕМ у віддалені терміни спостереження мало місце у 73,7% дітей, які були прооперовані з приводу природжених вад серця.

Проблема реабілітації хворих після хірургічного лікування природжених вад серця розробляється в Україні, Росії, розвинутих країнах (США, Японія, Італія, Норвегія, Англія). На думку провідних фахівців, питанням їх реабілітації бажано приділяти більше уваги. Зрозуміло, що соціально-економічний ефект відновлюючих програм у таких пацієнтів є відстроченим, він зможе проявитись тільки через роки, коли прооперовані діти стануть дорослими членами суспільства.

Критеріями ефективності диспансеризації та реабілітації вважають відсутність скарг, клінічних симптомів декомпенсації, клінічних і лабораторних ознак інфекційного ендокардиту, зникнення або значне зменшення серцевих шумів, нормалізація системного та легеневого тиску, зникнення або значне зменшення електро- та ехокардіографічних ознак гіпертрофії міокарда, нормалізацію серцевого ритму та провідності, добру переносимість звичайних фізичних навантажень.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА

И.В.Балычевцева

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

Пороки сердца врожденные — внутриутробные аномалии развития сердца (в т. ч. его клапанов, перегородок) и крупных сосудов. Частота врожденных пороков сердца достаточно высока. У разных авторов оценка частоты встречаемости колеблется, но, в среднем, она составляет 0,8 — 1,2% от всех новорожденных. Из числа всех встречающихся пороков развития она составляет до 30%. Существует общее мнение, что наиболее опасными для развития ВПС являются первые 6-8 недель беременности.

Этиология. Среди причин врожденных пороков сердца можно выделить следующие: 1) хромосомные нарушения — 5 %; 2) мутация одного гена — 2-3%; 3) факторы среды (алкоголизм родителей, краснуха, лекарственные препараты и др.) — 1-2%; 4) полигенно-мультифакториальное наследование — 90 %.

При различных хромосомных абберациях возникают количественные и структурные мутации хромосом. Абберации крупных и средних хромосом в большинстве своем не совместимы с жизнью. Абберации, совместимые с жизнью, проявляются различными клиническими синдромами множественных аномалий хромосом, которые включают в себя и врожденные пороки сердца (ВПС). Пороки сердца, ассоциирующиеся с хромосомными аномалиями, всегда являются частью синдрома полисистемных пороков развития, а не изолированными дефектами. Скрининг больных с ВПС на хромосомные аномалии не имеет особого значения, если поражение сердца не сочетается с другими пороками развития. При трисомии аутосом дефекты перегородок (дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородок, их сочетание) оказываются самыми частыми. ВПС при аномалиях половых хромосом бывают значительно реже, чем при трисомиях аутосом. Только 10—16% женщин с кариотипом 45X имеют порок развития сердечно-сосудистой системы, чаще всего - коарктацию аорты или дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП).

Около 2 % ВПС обусловлены мутациями единичных генов. Так же как в случаях аномалий хромосом, большинство ВПС, связанных с мутациями единичных генов, сочетаются с аномалиями развития других органов. При многих формах патологии, наследуемых в соответствии с простыми менделевскими закономерностями, пороки развития сердечно-сосудистой системы являются частью синдрома с аутосомно-доминантным (синдромы Холта—Орама, Нунана, Крузона, Марфана и др.), аутосомно-рецессивным (синдромы Гурлер, Картагенера, Карпентера, Эллиса-ван-Кревельда, Робертса и др.) типами наследования или сцепленных с X-хромосомой (синдромы Аазе, Элерса—Данлоса V типа, Гольца, мукополисахаридоз II типа — синдром Гунтера и др.). Необходимо подчеркнуть ряд общих

принципов для этих синдромов. Во-первых, большинству синдромов свойственна переменная экспрессивность: поражение сердечно-сосудистой системы у индивидуумов с данным синдромом может варьировать от легкой до тяжелой степени. Как правило, переменность экспрессии гена у представителей одной родословной выражена в меньшей степени, чем межсемейная. Во-вторых, у некоторых индивидуумов, почти наверняка имеющих соответствующий генотип, сколько-нибудь выраженных фенотипических аномалий может не быть (т.е. непенетрантность). Степень пенетрантности мутантного гена зависит также от критериев, на которые опираются при поиске признаков присутствия данного гена.

К повреждающим факторам внешней среды, способствующим формированию ВПС, относятся воздействие рентгеновского излучения на организм женщины в первом триместре беременности, ионизирующей радиации, некоторых лекарственных препаратов, инфекционных и вирусных агентов, алкоголя и др. [Бочков Н. П., 1989]. Образующиеся в результате пороки в органах по рекомендации Международной рабочей группы кардиологов следует обозначать эмбриопатией [Spranger J. et al., 1982]. Так, у женщин с ревматизмом в 25 % случаев рождались дети с ВПС [Зайченко С. И. и др., 1989]. Согласно основным принципам тератологии оценка тератогенного эффекта различных повреждающих факторов проводится с учетом механизма воздействия, времени совпадения тератогенного воздействия с периодами интенсивного формирования органов и систем плода. Необходимо учитывать также эффект дозы, генетическую предрасположенность индивидуумов к неблагоприятным реакциям на пусковое воздействие среды (иногда именно на определенный препарат) и к формированию пороков развития вообще и сердечно-сосудистой системы в частности.

Существенная опасность нарушения органогенеза и формирования врожденных пороков развития доказана лишь для небольшого числа лекарств. Тератогенным действием на сердечнососудистую систему обладают: алкоголь (чаще формируются ДМЖП, открытый артериальный проток, дефект межпредсердной перегородки), амфетамины (образуются ДМЖП, транспозиция магистральных сосудов), противосудорожные препараты — гидантоин (формируются стеноз легочной артерии и аорты, коарктация аорты, открытый артериальный проток) и триметадон (транспозиция магистральных сосудов, тетрада Фалло, гипоплазия левого сердца), литий (аномалия Эбштейна, атрезия трехстворчатого клапана, дефект межпредсердной перегородки) [Sipek A., 1989].

Среди токсических веществ, способствующих возникновению ВПС, этиловому спирту принадлежит ведущая роль. Воздействие алкоголя на плод приводит к рождению ребенка с эмбриофетальным алкогольным синдромом. В последние годы интерес к изучению этого синдрома усилился в связи с учащением случаев хронического алкоголизма среди

женщин. В США из 800 —2400 новорожденных один имеет эмбриофетальный алкогольный синдром, в некоторых европейских странах — один из 200-600 новорожденных. У матерей, страдающих алкоголизмом, поражается 30% детей, из них ВПС встречаются в 30-49% случаев [Таболин В. А., Урывчиков Г. А., 1986]. Алкоголь является причиной ВПС в 1 % случаев [Kramer H . et at., 1987]. Особо выраженное тератогенное действие на сердечно-сосудистую систему он оказывает в период интенсивного формирования органов (критический период развития) — в первые 3 месяца беременности.

Одним из факторов среды, приводящим к рождению ребенка с ВПС, является перенесенная во время беременности краснуха [Парийская Т. В., Гикавый В. И., 1989]. Частота врожденной краснухи как причины ВПС составляет 1,3% [Kramer H . et at., 1987] — 2,4 % [Emerit J , et at., 1967]. Классический синдром врожденной краснухи включает триаду наиболее часто встречающихся аномалий развития — катаракту или глаукому, пороки сердца и глухоту. Кроме этого, имеются пороки развития нервной системы (микроцефалия), нарушение развития скелета, черепа, многие дети отстают в физическом и умственном развитии. Из неонатальных проявлений врожденной краснухи следует помнить о тромбоцитопенической пурпуре, гепатоспленомегалии, гепатите, гемолитической анемии, пневмонии, поражении трубчатых костей. Из ВПС у живорожденных детей с врожденной краснухой находят открытый артериальный проток (ОАП), транспозицию магистральных сосудов (ТМС), общий артериальный ствол, атрезию или пороки развития атриовентрикулярных и полулунных клапанов, открытый атриовентрикулярный канал (АВК), тетраду Фалло (5—10% всех ВПС), ДМЖП (5%), стеноз легочной артерии.

Чаще всего для объяснения типа наследования при ВПС прибегают к полигенно-мультифакториальной модели, основными признаками которой являются: 1) риск повторного поражения возрастает с увеличением числа больных среди родственников I степени; 2) если популяционные данные свидетельствуют о половых различиях частоты нарушения, родственники реже болеющего пола чаще оказываются пораженными; 3) чем более тяжелый порок, тем выше риск его повторения; 4) риск повторения порока у родственников I степени больного индивидуума равен, примерно, корню квадратному из частоты патологии в популяции (Edwards J . H ., 1960]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что распространенные ВПС имеют генетическую основу, которая не является результатом мутаций единичных генов, а согласуется с мультифакториальным наследованием. Тем не менее, несомненно, существует генетическая гетерогенность, и определенные формы ВПС, вероятно, обусловлены мутациями единичных генов.

Помимо этиологических факторов, следует выделять факторы риска рождения ребенка с ВПС, которыми являются, возраст матери,

эндокринные нарушения у супругов, токсикозы в I триместре и угрозы прерывания беременности, мертворождения в анамнезе, наличие других детей с врожденными пороками развития, прием женщиной эндокринных препаратов для сохранения беременности и др.

Дать количественную оценку риска рождения ребенка с ВПС может только генетик, но оценить качественно риск как значительный, умеренный или малый должен уметь каждый врач.

При медико-генетическом консультировании по поводу хромосомных аномалий, ассоциирующихся с ВПС, необходимо учитывать, что повышенная вероятность иметь потомство с хромосомной аномалией характерна для следующих ситуаций: 1) пожилой возраст матери; 2) сбалансированная транслокация, инверсия или другая аномалия хромосом у одного из родителей; 3) наличие в семье ребенка с хромосомной аномалией, особенно с трисомией аутосом. Таким образом, когда ВПС сочетается с аномалиями хромосом, при последующих беременностях надо ставить вопрос об амниоцентезе с целью пренатальной диагностики. Если у пробанда диагностирована трисомия, риск развития ВПС у ребенка равен 1 %, при наличии у родителя сбалансированной транслокации — 2—10%, но в случае патологии у пробанда, возникшей *de novo*, риск, по-видимому, не увеличен [Элиас Ш., Янаги Р., 1985].

При медико-генетическом консультировании по поводу менделирующих нарушений супружеским парам, относящимся к группе риска, необходимо сообщить об относительно высокой вероятности наследования мутантного гена: 50 % для аутосомно-доминантных нарушений (наличие ВПС у родственников I степени родители, братья, сестры) и 25% для аутосомно-рецессивных (ВПС у родственников II степени — дед, бабушка, дяди и тетки), при наличии ВПС у родственников III степени (двоюродные братья и сестры) вероятность составляет 13%. Однако из-за вариабельности экспрессии и пенетрантности вероятность рождения ребенка с клинически выраженной патологией часто несколько ниже. При возможности следует предлагать родителям проведение пренатальной диагностики.

При мультифакториальных ВПС шанс рождения здорового ребенка в семье, где уже есть ребенок с ВПС, составляет 97 %. При медико-генетическом консультировании необходимо учитывать риск возникновения ВПС у сибса: при тетраде Фалло он составляет 2,5%, при ТМС — 2%, при общем артериальном стволе — 1 %, при ДМЖП — 3 %, при коарктации аорты — 2 %. При этом риск развития патологии выше, если пороком страдает мать, а не отец ребенка.

Распространенность ВПС у детей достаточно высока и составляет 30 % от числа всех врожденных пороков развития. При этом ВПС могут быть: основной причиной смерти; фактором, усугубляющим течение основного заболевания; случайной находкой на аутопсии, не влиявшей на танатогенез. Частота выявления ВПС, по данным различных авторов, колеблется от 3,23 до 8 на 1000 живорожденных детей [McMahon et al .,

1953; Kerrebyjn B., 1966]. Показано, что основное число детей с ВПС умирает на первом году жизни (50-90%) и большинство из них — в период новорожденности (20-43%) или в первые 6 месяцев жизни (до 80 %) [Бураковский В. И., Константинов Б. А., 1970; Чернова М. П., 1973; Бураковский В. И. и др., 1989; Keth J ., 1978]. После первого года жизни смертность от ВПС резко снижается, и в возрасте от 1 года до 15 лет погибает не более 5% детей [ВОЗ, 1971].

Представляет интерес характер ВПС, от которых умирают дети в различном возрасте [Boughman J . A . et al ., 1987]. Так, на аутопсии у детей первой недели жизни преобладают синдром гипоплазии левого желудочка, ТМС, тетрада Фалло, стеноз и атрезия легочной артерии, коарктация аорты, ДМЖП. Частота таких ВПС, как ДМЖП, дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), в этом возрасте относительно небольшая. На аутопсии у детей в возрасте от 1 мес до 1 года наиболее часто встречались ДМЖП, ТМС, АВК, коарктация аорты, тетрада Фалло, пороки с обструкцией левого желудочка. В группе детей первого года жизни из-за большей распространенности тяжелых ВПС реже встречаются ОАП, стеноз легочной артерии, стеноз аорты. С увеличением возраста меньше остается в живых детей со сложными и комбинированными ВПС. Структура ВПС у подростков и взрослых имеет свои особенности, именно в этом возрасте удается проследить естественное течение многих ВПС. Как правило, это умеренные клапанные дефекты, небольших или средних размеров ДМЖП, ДМПП, ОАП, коарктация аорты. К другим ВПС относятся корригированная ТМС, аномалия Эбштейна, тетрада Фалло и ВПС с высокой легочной гипертензией, которые не были устранены хирургическим путем в детстве до развития такого серьезного осложнения. Примерно у 23-30 % детей с ВПС имеются сопутствующие аномалии желудочно-кишечного тракта, мочеполовой и костной систем, ЦНС [Menashe V . et al ., 1967; Moller J ., Neal W ., 1981]. Наиболее высокая частота экстракардиальных пороков развития отмечается у больных с комбинированными септальными дефектами (74 %), ОАП (59%), ДМЖП (58%), наиболее низкая — при фиброэластозе и ТМС [Landtman B., 1971].

Патогенез. Перечисленные выше факторы, воздействуя на плод в критические моменты развития, нарушают формирование структур сердца, вызывают диспластические изменения в его каркасе. Происходит неполное, неправильное или несвоевременное закрытие перегородок между предсердиями и желудочками, дефектное образование клапанов, недостаточный поворот первичной сердечной трубки с образованием аплазированных желудочков и неправильным расположением магистральных сосудов, сохраняются отверстия, свойственные плодному кровообращению. Гемодинамика плода обычно при этом не страдает, и ребёнок рождается хорошо развитым. Компенсация может сохраняться и некоторое время после рождения. В таком случае врождённые пороки

сердца проявляется только через несколько недель или месяцев, а иногда и на втором или третьем году жизни. После рождения ведущими являются два механизма: 1. Нарушение кардиальной гемодинамики → перегрузка отделов сердца объемом (пороки по типу недостаточности клапанов и септальных дефектов) или сопротивлением (пороки по типу стенозов отверстий или сосудов) → истощение вовлеченных компенсаторных механизмов (гомеометрического Анрепа на сопротивление, и гетерометрического Франка-Старлинга на объем) → развитие гипертрофии и дилатации отделов сердца → развитие сердечной недостаточности СН (и, соответственно, нарушения системной гемодинамики); 2. Нарушение системной гемодинамики (полнокровие/малокровие малого круга кровообращения МКК, малокровие большого круга кровообращения БКК) → развитие системной гипоксии (главным образом — циркуляторной при белых пороках, гемической — при синих пороках, хотя при развитии острой левожелудочковой СН, например, имеет место и вентиляционная, и диффузионная гипоксия).

Классификация. Предложено несколько классификаций врожденных пороков сердца, общим для которых является принцип подразделения пороков по их влиянию на гемодинамику. Наиболее обобщающая систематизация пороков характеризуется объединением их, в основном по влиянию на легочный кровоток, в следующие 4 группы.

I. *Пороки с неизменным* (или мало измененным) легочным кровотоком: аномалии расположения сердца, аномалии дуги аорты, ее коарктация взрослого типа, стеноз аорты, атрезия аортального клапана; недостаточность клапана легочного ствола; митральные стеноз, атрезия и недостаточность клапана; трехпредсердное сердце, пороки венечных артерий и проводящей системы сердца.

II. *Пороки с гиперволемией* малого круга кровообращения: 1) не сопровождающиеся ранним цианозом — открытый артериальный проток, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, синдром Лютамбаше, аортолегочный свищ, коарктация аорты детского типа; 2) сопровождающиеся цианозом — трикуспидальная атрезия с большим дефектом межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток с выраженной легочной гипертензией и током крови из легочного ствола в аорту.

III. *Пороки с гиповолемией* малого круга кровообращения: 1) не сопровождающиеся цианозом — изолированный стеноз легочного ствола; 2) сопровождающиеся цианозом — триада, тетрада и пентада Фалло, трикуспидальная атрезия с сужением легочного ствола или малым дефектом межжелудочковой перегородки, аномалия Эбштейна (смещение створок трикуспидального клапана в правый желудочек), гипоплазия правого желудочка.

IV. *Комбинированные пороки* с нарушением взаимоотношений между различными отделами сердца и крупными сосудами: транспозиция аорты и

легочного ствола (полная и корригированная), их отхождение от одного из желудочков, синдром Тауссиг — Бинга, общий артериальный ствол, трехкамерное сердце с единым желудочком и др. Приведенное подразделение пороков имеет практическое значение для их клинической и особенно рентгенологической диагностики, т. к. отсутствие или наличие изменений гемодинамики в малом круге кровообращения и их характер позволяют отнести порок к одной из групп I—III или предположить пороки IV группы, для диагностики которых необходима, как правило, ангиокардиография. Некоторые врожденные пороки сердца (особенно IV группы) встречаются весьма редко и только у детей. У взрослых из пороков I—II групп чаще выявляются аномалии расположения сердца (прежде всего декстрокардия), аномалии дуги аорты, ее коарктация, аортальный стеноз, открытый артериальный проток, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок; из пороков III группы — изолированный стеноз легочного ствола, триада и тетрада Фалло.

Пороки с переполнением малого круга кровообращения составляют до 80% всех врожденных пороков сердца. Их объединяют наличие патологического сообщения между большим и малым кругом кровообращения и (первоначально) сброс крови из артериального русла в венозное. Переполнение правых отделов сердца ведёт к постепенной их гипертрофии, в результате чего направление сброса может измениться на противоположное. Вследствие этого развиваются тотальное поражение сердца и недостаточность кровообращения. Переполнение малого круга способствует возникновению острой, а затем и хронической патологии органов дыхания.

В основе пороков с обеднением малого круга кровообращения чаще всего лежит сужение лёгочной артерии. Недостаточное насыщение венозной крови кислородом приводит к постоянной гипоксемии и цианозу, отставанию в развитии, формированию пальцев в виде «барабанных палочек».

При пороках с обеднением большого круга кровообращения выше места сужения развивается гипертензия, распространяющаяся на сосуды головы, плечевого пояса, верхних конечностей. Сосуды нижней половины тела получают мало крови. Развивается хроническая левожелудочковая недостаточность, часто с нарушениями мозгового кровообращения либо с коронарной недостаточностью.

Диагностика. Первичная диагностика ВПС основывается на данных неинвазивных методов исследования. Большое значение для диагностики имеет целенаправленный сбор анамнеза у родителей ребенка. При бледных пороках сердца необходимо выяснить, часто ли болеет ребенок респираторными инфекциями, были ли у него пневмонии, так как это говорит о большом сбросе крови слева-направо. С другой стороны, прекращение респираторных инфекций у больного с большим сбросом

крови в малый круг говорит о начале развития легочной гипертензии. Это должно быть поводом для направления больного к кардиохирургу. Естественное течение ВПС может осложниться развитием инфекционного эндокардита, поэтому необходимо выяснить, бывают ли у ребенка подъемы температуры тела без признаков респираторной инфекции. Следует также выяснить, не было ли у больного синкопальных состояний, судорожного синдрома, которые могут быть следствием аритмий сердца.

При осмотре ребенка с подозрением на ВПС необходимо отметить цвет кожных покровов и слизистых. Цианоз может быть периферическим и генерализованным. Важно отметить наличие или отсутствие цианоза на всех 4 конечностях, так как при некоторых ВПС наблюдается дифференцированный цианоз (предуктальная коарктация аорты, транспозиции магистральных сосудов в сочетании с перерывом дуги аорты). При осмотре грудной клетки необходимо отметить деформацию грудной клетки в области сердца - появление так называемого сердечного горба (по величине и локализации которого можно косвенно судить о сложности ВПС и/или развитии легочной гипертензии).

При пальпации грудной клетки у больного с ВПС можно отметить смещение верхушечного толчка, изменение его площади, наличие "дрожания" над областью сердца. Пальпация позволяет оценить размеры печени и селезенки. Методом перкуссии определяют размеры сердца, печени и селезенки.

Аускультация является наиболее информативным методом физикального обследования больных с ВПС. При аускультации можно отметить изменение тонов сердца (усиление, ослабление или расщепление), появление шумов, а также их локализацию, иррадиацию и место максимального выслушивания. Интенсивность шума не всегда коррелирует с тяжестью порока, например, при ВПС с легочной гипертензией и синих пороках со стенозом легочной артерии эта зависимость носит обратный характер. При аускультации легких можно выявить признаки застоя в малом круге.

Физикальное исследование дополняется проведением неинвазивного инструментального обследования.

Среди ведущих методик можно выделить:

1. ЭКГ (право- либо левограмма, разнообразные варианты аритмий и т. д.).
2. Обзорная рентгенография сердца (митральная конфигурация для пороков с обогащением малого круга кровообращения, аортальная — с обеднением) и контрастные рентгенологические методики (ангиография, вентрикулография и т. д.).

3. Эхо-КГ (основная методика — позволяет увидеть морфологию порока и определить функциональное состояние сердца).

4. Доплер-эхо-КГ (позволяет определить направление тока крови — выявить регургитацию и турбулентность).

В случае выявления изолированного клапанного поражения проводится дифференциальный диагноз с приобретенным пороком. Более полное диагностическое обследование больного, включающее при необходимости ангиокардиографию и зондирование камер сердца, проводится в кардиохирургическом стационаре.

Клиническое течение.

Течение врождённых пороков сердца имеет определённую периодичность, позволяющую выделить три фазы.

1. Фаза первичной адаптации. После рождения организм ребёнка приспосабливается к нарушениям гемодинамики, вызванным врождённым пороком сердца. Недостаточные возможности компенсации, нестабильное состояние ребёнка в раннем возрасте иногда приводят к тяжёлому течению порока и даже к летальному исходу.
2. Фаза относительной компенсации наступает на 2-3-м году жизни и может продолжаться несколько лет. Состояние ребёнка и его развитие улучшаются за счёт гипертрофии и гиперфункции миокарда разных отделов сердца.
3. Терминальная (необратимая) фаза связана с постепенно развивающимися дистрофией миокарда, кардиосклерозом, снижением коронарного кровотока.

Клинические проявления и течение определяются видом порока, характером гемодинамических нарушений и сроками наступления декомпенсации кровообращения. Пороки, сопровождающиеся ранним цианозом (так наз. «синие» пороки), проявляются сразу или вскоре после рождения ребенка. Многие пороки, особенно I и II группы, долгие годы имеют бессимптомное течение, выявляются случайно при профилактическом медицинском обследовании ребенка или при появлении первых клинических признаков нарушений гемодинамики уже в зрелом возрасте больного. Пороки III и IV групп могут относительно рано осложняться сердечной недостаточностью, приводящей к летальному исходу.

Также клинические проявления ВПС можно объединить в 4 синдрома:

1. Кардиальный синдром (жалобы на боли в области сердца, одышку, сердцебиение, перебои в работе сердца и т. д.; при осмотре — бледность или цианоз, набухание и пульсация сосудов шеи, деформация грудной клетки по типу сердечного горба; пальпаторно — изменения АД и характеристик периферического

пульса, изменение характеристик верхушечного толчка при гипертрофии/дилатации левого желудочка, появление сердечного толчка при гипертрофии/дилатации правого желудочка, систолическое/диастолическое «кошачье мурлыканье» при стенозах; перкуторно — расширение границ сердца соответственно расширенным отделам; аускультативно — изменения ритмичности, силы, тембра, монолитности тонов, появление характерных для каждого порока шумов и т. д.).

2. Синдром сердечной недостаточности (острая либо хроническая, право- либо левожелудочковая, одышно-цианотические приступы и т. д.) с характерными проявлениями.
3. Синдром хронической системной гипоксии (отставание в росте и развитии, симптомы барабанных палочек и часовых стёкол и т. д.)
4. Синдром дыхательных расстройств (в основном при ВПС с обогащением малого круга кровообращения).

Дефект межжелудочковой перегородки — один из самых частых врожденных пороков сердца, в т. ч. у взрослых. Дефект локализуется в мембранной или мышечной части перегородки, иногда перегородка полностью отсутствует. Если дефект располагается выше наджелудочного гребня у корня аорты или непосредственно в нем, то обычно этому пороку сопутствует недостаточность аортального клапана.

Гемодинамические нарушения, связанные с дефектом перегородки, определяются его размерами и соотношением давления в большом и малом кругах кровообращения. Малые дефекты (0,5—1,5 см) характеризуются сбросом через дефект слева направо небольших объемов крови, что практически не нарушает гемодинамику. Чем больше дефект и объем сбрасываемой через него крови, тем раньше возникают гиперволемиа и гипертензия в малом круге, склероз легочных сосудов, перегрузка левого и правого желудочков сердца с исходом в сердечную недостаточность. Наиболее тяжело порок протекает при высокой легочной гипертензии (комплекс Эйзенменгера) со сбросом крови через дефект справа налево, что сопровождается выраженной артериальной гипоксемией.

Симптомы порока при большом дефекте появляются на первом году жизни: дети отстают в развитии, малоподвижны, бледны; по мере нарастания легочной гипертензии появляется одышка, цианоз при нагрузке, формируется сердечный горб. В III—IV межреберьях по левому краю грудины определяются интенсивный систолический шум и соответствующее ему систолическое дрожание. Обнаруживается усиление и акцент II тона сердца над легочным стволом. Половина больных с большими дефектами перегородки не доживают до 1 года из-за развития тяжелой сердечной недостаточности или присоединения инфекционного эндокардита.

При малом дефекте мышечной части перегородки (болезнь Толочинова—Роже) порок многие годы может быть бессимптомным (дети нормально развиваются умственно и физически) или проявляться преимущественно частыми пневмониями. В первые 10 лет жизни возможно спонтанное закрытие небольшого дефекта; если дефект остается, в последующие годы постепенно нарастает легочная гипертензия, приводящая к сердечной недостаточности. Интенсивность систолического шума зависит от объемной скорости сброса крови через дефект. По мере нарастания легочной гипертензии шум ослабевает (может исчезнуть совсем), в то время как усиление и акцент II тона над легочным стволом нарастают; у некоторых больных появляется диастолический шум Грэма Стилла вследствие относительной недостаточности клапана легочного ствола. Диастолический шум может быть обусловлен также сопутствующей дефекту недостаточностью аортального клапана, о наличии которой следует думать при значительном снижении диастолического и повышении пульсового АД, раннем появлении признаков выраженной гипертрофии левого желудочка.

Диагноз дефекта межжелудочковой перегородки устанавливают по данным цветной доплер-эхокардиографии, левой венгерулографии и зондирования сердца. Изменения ЭКГ и данные рентгенологического исследования сердца и легких различаются при разных размерах дефекта и разной степени легочной гипертензии: правильно предположить диагноз они помогают лишь при явных признаках гипертрофии обоих желудочков и выраженной гипертензии малого круга кровообращения.

Лечение при малых дефектах безлегочной гипертензии часто не требуется. Хирургическое лечение показано больным, у которых сброс крови через дефект составляет более 1/3 объема легочного кровотока. Небольшие дефекты ушивают, при крупных дефектах (более 2/3 площади межжелудочковой перегородки) производят их пластическое закрытие заплатами из аутоперикарда или полимерных материалов. Выздоровления добиваются у 95% оперированных больных. При сопутствующей недостаточности аортального клапана производят его протезирование.

Дефект межпредсердной перегородки среди взрослых чаще наблюдается у женщин. Низкие дефекты первичной перегородки, в отличие от высоких дефектов вторичной перегородки, располагаются вблизи атриовентрикулярных клапанов и сочетаются, как правило, с аномалиями их развития, в т. ч. иногда с врожденным митральным стенозом (синдром Лютамбаше).

Гемодинамические нарушения характеризуются сбросом крови через дефект из левого в правое предсердие, что приводит к перегрузке объемом (тем большей, чем больше дефект) правого желудочка и малого круга кровообращения. Однако из-за приспособительного снижения сопротивления легочных сосудов давление в них изменяется мало вплоть до стадии, когда развивается их склероз. В этой стадии легочная

гипертензия может нарастать довольно быстро и приводить к реверсии шунта через дефект — сбросу крови справа налево.

Симптомы порока при небольшом дефекте могут отсутствовать в течение десятилетий. Более типичны ограничение с юности переносимости высокой физической нагрузки вследствие появления при ней одышки, ощущения тяжести или нарушений ритма сердца, а также повышенная склонность к респираторным инфекциям. По мере нарастания легочной гипертензии основной становится жалоба на одышку при все меньшей нагрузке, а при реверсии шунта появляется цианоз (вначале периодический—при нагрузке, затем стойкий) и постепенно нарастают проявления правожелудочковой сердечной недостаточности. У больных с большим дефектом может быть сердечный горб. Аускультативно определяются расщепление и акцент II тона над легочным стволом, у части больных — систолический шум во II—III межреберьях слева от грудины, который усиливается при задержке дыхания на выдохе. Возможна мерцательная аритмия, не характерная для других врожденных пороков сердца.

Диагноз предполагают при обнаружении наряду с описанными симптомами признаков выраженной гипертрофии правого желудочка (в т. ч. по данным эхо- и электрокардиографии), рентгенологически определяемых признаков гиперволемии малого круга кровообращения (усиление артериального легочного рисунка) и характерной пульсации корней легких. Существенное диагностическое значение может иметь цветная доплерэхокардиография. Дифференциальный диагноз проводят чаще всего с первичной легочной гипертензией (при ней легочный рисунок обеднен) и с митральным стенозом. В отличие от последнего, при дефекте межпредсердной перегородки существенной дилатации левого предсердия не отмечается; кроме того, митральный стеноз надежно исключается эхокардиографией. Окончательно подтверждают диагноз катетеризацией предсердий, а также ангиокардиографией с введением контраста в левое предсердие.

Лечение —ушивание или пластика дефекта. Неоперированные больные живут в среднем около 40 лет.

Коарктация аорты — сужение перешейка аорты на границе ее дуги и нисходящего отдела, обычно ниже (в 90% случаев) отхождения левой подключичной артерии. Встречается преимущественно у мужчин.

Выделяют два основных типа порока: взрослый (изолированная коарктация аорты) и детский — с открытым артериальным протоком. При детском типе различают преддуктальную (выше отхождения протока) и постдуктальную (ниже отхождения протока) коарктацию.

Гемодинамические нарушения при взрослом типе порока характеризуются усиленной работой левого желудочка сердца на преодоление сопротивления в аорте, повышением АД проксимальнее коарктации и его снижением в дистальных от нее артериях, в т. ч. почечных, что включает

ренальные механизмы развития артериальной гипертензии, которая увеличивает нагрузку на левый желудочек. При детском типе с постдуктальной коарктацией эти изменения дополняются значительной гиперволемией малого круга кровообращения (из-за увеличения под влиянием высокого АД сброса крови через проток слева направо) и увеличением нагрузки на правый желудочек сердца. В случае преддуктального варианта коарктации сброс крови через проток направляется справа налево.

Симптомы порока становятся отчетливее с возрастом. Больные жалуются на зябкость стоп, утомляемость ног при ходьбе, беге, нередко на головные боли, сердцебиение в форме сильных ударов, иногда носовые кровотечения. У лиц старше 12 лет часто заметно преобладание физического развития плечевого пояса при тонких ногах, узком тазе («атлетическое телосложение»). Пальпаторно обнаруживается усиленный верхушечный толчок сердца, иногда также пульсации межреберных артерий (через них осуществляется коллатеральное кровоснабжение тканей), изредка—систолическое дрожание во II—III межреберьях. Во многих случаях у основания сердца выслушивается систолический шум, характерными чертами которого являются отдаленность от 1 тона сердца и проведение на брахиоцефальные артерии и в межлопаточное пространство. Основным симптом порока — более низкое АД на ногах, чем на руках (в норме соотношение обратное). Если АД и артериальный пульс снижены также на левой руке (по сравнению с их величиной на правой), можно предполагать коарктацию проксимальнее отхождения левой подключичной артерии. Изменения ЭКГ соответствуют гипертрофии левого желудочка, но при детском типе порока электрическая ось сердца обычно отклонена вправо.

Диагноз предполагают по специфическому различию АД на руках и ногах и подтверждают рентгенологическими исследованиями. На рентгенограмме более чем в половине случаев выявляется узурация нижних краев ребер расширенными межреберными артериями и иногда хорошо видно само сужение перешейка аорты. В кардиохирургическом стационаре диагноз подтверждают аортографией и исследованием разницы АД в восходящем и нисходящем отделах аорты путем ее катетеризации.

Лечение состоит в иссечении суженного участка аорты с заменой его протезом или созданием анастомоза конец в конец либо в операции создания шунта. Оптимальный возраст для операции при благоприятном течении порока — 8—14 лет.

Открытый артериальный (боталлов) проток — порок, обусловленный незаращением после рождения ребенка сосуда, соединяющего у плода аорту с легочным стволом. Изредка он сочетается с другими врожденными пороками, особенно часто—с дефектом межжелудочковой перегородки.

Гемодинамические нарушения характеризуются сбросом крови из аорты в легочный ствол, что приводит к гиперволемии малого круга кровообращения и повышает нагрузку на оба желудочка сердца.

Симптомы при небольшом сечении протока могут долгое время отсутствовать; дети развиваются нормально. Чем больше сечение протока, тем раньше проявляются отставание ребенка в развитии, утомляемость, склонность к респираторным инфекциям, одышка при нагрузке. У детей с большим объемом сброса крови через проток рано развиваются легочная гипертензия и сердечная недостаточность, рефрактерная к лечению. В типичных случаях заметно повышается пульсовое АД за счет как роста систолического, так и, особенно, снижения диастолического АД. Основным симптом — непрерывный систолодиастолический шум («шум поезда в тоннеле», «машинный шум») во II межреберье слева от грудины, который на глубоком вдохе ослабевает, а при задержке дыхания на выдохе усиливается. В отдельных случаях выслушивается только систолический или только диастолический шум, причем шумы ослабевают по мере нарастания легочной гипертензии, иногда не выслушиваются. В редких для этого порока случаях значительной легочной гипертензии с изменением направления сброса по протоку появляется диффузный цианоз с преобладающей выраженностью на пальцах стоп.

Диагноз абсолютно подтверждается аортографией (виден сброс контраста через проток) и катетеризацией сердца и легочного ствола (отмечается повышение давления и насыщения крови кислородом в легочном стволе), однако он достаточно достоверно устанавливается и без этих исследований с помощью доплерэхокардиографии (регистрация шунтового потока) и рентгенологического исследования. Последнее выявляет усиление легочного рисунка за счет артериального русла, выбухание дуги (расширение) легочного ствола и аорты, их усиленную пульсацию, увеличение левого желудочка.

Лечение состоит в перевязке открытого артериального протока.

Стеноз аорты в зависимости от его локализации подразделяют на надклапанный, клапанный (наиболее частый) и подклапанный (в выходном тракте левого желудочка).

Гемодинамические нарушения формируются препятствием току крови из левого желудочка в аорту, создающим градиент давления между ними. От степени стеноза зависит уровень перегрузки левого желудочка, приводящей к его гипертрофии, а в поздних стадиях порока — к декомпенсации. Надклапанный стеноз (напоминающий коарктацию) обычно сопровождается изменениями интимы аорты, которые могут распространяться на брахиоцефальные артерии и устья коронарных артерий, нарушая в них кровотоки.

Симптомы клапанного стеноза и принципы его диагностики и лечения такие же как при приобретенном аортальном стенозе. При редком подклапанном стенозе описаны характерные изменения внешности

больных (низко расположенные уши, выпяченные губы, косоглазие) и признаки умственной отсталости.

Стеноз легочного ствола бывает чаще изолированным, тоже сочетается с другими аномалиями, в частности с дефектами перегородок. Сочетание стеноза легочного ствола с межпредсердным сообщением называют триадой Фалло (третий компонент триады — гипертрофия правого желудочка). В большинстве случаев изолированный стеноз легочного ствола бывает клапанным, весьма редко встречаются инфундибулярный (подклапанный) изолированный стеноз и стеноз, обусловленный гипоплазией клапанного кольца.

Гемодинамические нарушения определяются высоким сопротивлением кровотоку в зоне стеноза, что приводит к перегрузке, гипертрофии, а затем дистрофии и декомпенсации правого желудочка сердца. По мере нарастания давления в правом предсердии возможно открытие овального окна с формированием межпредсердного сообщения, но чаще последнее бывает обусловлено сопутствующим дефектом перегородки либо врожденным овальным окном.

Симптомы умеренного изолированного стеноза появляются через несколько лет, в течение которых дети развиваются нормально. Относительно ранними являются одышка при физической нагрузке, утомляемость, иногда головокружения, склонность к обморокам. В последующем появляются боли за грудиной, сердцебиение, одышка нарастает. При резко выраженном стенозе у детей рано развивается правожелудочковая сердечная недостаточность с появлением периферического цианоза. Наличие диффузного цианоза свидетельствует о межпредсердном сообщении. Объективно выявляются признаки гипертрофии правого желудочка (сердечный толчок, нередко сердечный горб, пальпируемая пульсация желудочка в подложечной области); грубый систолический шум и систолическое дрожание во II межреберье слева от грудины, расщепление II тона с ослаблением его над легочным стволом. На ЭКГ определяются признаки гипертрофии и перегрузки правого желудочка и предсердия. Рентгенологически выявляется их увеличение, а также обеднение легочного рисунка, иногда также постстенотическое расширение легочного ствола.

Диагноз уточняют в кардиохирургическом стационаре катетеризацией сердца с измерением градиента давления между правым желудочком и легочным стволом и правой вентрикулофагией.

Лечение — вальвулопластика, которую при триаде Фалло сочетают с закрытием межпредсердного сообщения. Вальвулотомия менее эффективна.

Тетрада Фалло — сложный врожденный порок сердца, характеризующийся сочетанием стеноза легочного ствола с большим дефектом межжелудочковой перегородки и декстропозицией аорты, а также выраженной гипертрофией правого желудочка. Иногда порок

сочетается с дефектом межпредсердной перегородки (пентада Фалло) или с открытым артериальным протоком.

Гемодинамические нарушения определяются стенозом легочного ствола и дефектом межжелудочковой перегородки. Характерны гиповолемия малого круга кровообращения и сброс венозной крови через дефект перегородки в аорту, что является причиной диффузного цианоза. Реже (при небольшом стенозе ствола) кровь сбрасывается через дефект слева направо (так наз. бледная форма тетрады Фалло).

Симптомы порока формируются в раннем детском возрасте. У детей с тяжелой формой тетрады Фалло диффузный цианоз появляется в первые месяцы после рождения: вначале при плаче, крике, но вскоре становится стойким. Чаще цианоз появляется в сроки, когда ребенок начинает ходить, иногда только в возрасте 6—10 лет (позднее появление). Для тяжелого течения характерны приступы резкого усиления одышки и цианоза, при которых возможны кома и смерть от расстройств мозгового кровообращения. В тоже время, тетрада Фалло—один из немногих «синих» пороков, встречающихся у взрослых (преимущественно молодого возраста). Больные жалуются на одышку, боли за грудиной (испытывают облегчение в положении на корточках), склонность к обморокам. Осмотром выявляется диффузный цианоз, ногти в форме часовых стекол, симптом барабанных пальцев, отставание в физическом развитии. Во II межреберье слева от грудины выслушивается обычно грубый систолический шум, там же иногда определяется систолическое дрожание; II тон над легочным стволом ослаблен. На ЭКГ отмечается значительное отклонение электрической оси сердца вправо. При рентгенологическом исследовании определяются обедненный легочный рисунок (при хорошо развитых коллатералях он может быть нормальным), уменьшение или отсутствие дуг легочного ствола и характерные изменения контуров сердечной тени: в прямой проекции она имеет форму деревянного башмачка, во втором косом положении маленький левый желудочек располагается в виде шапочки на увеличенных правых отделах сердца.

Диагноз предполагают по характерным жалобам и внешнему виду больных при указании в анамнезе на появление цианоза в раннем детстве. Окончательная диагностика порока основывается на данных ангиокардиографии и катетеризации сердца.

Лечение может быть паллиативным — наложение аортолегочных анастомозов. Радикальная коррекция порока состоит в устранении стеноза и закрытии дефекта межжелудочковой перегородки.

Общие принципы лечения ВПС

Лечение ВПС принципиально можно поделить на хирургическое (в большинстве случаев оно единственное является радикальным) и терапевтическое (чаще является вспомогательным).

Хирургическое лечение. Зависит от фазы порока.

1. В первой фазе — операция по экстренным показаниям (при обогащении МКК — искусственное стенозирование ЛА по Мюллеру-Альберту, при обеднении МКК — искусственный боталлов проток). Целесообразность данных операций, тем не менее, — вопрос неоднозначный и сугубо индивидуальный.
2. Во второй фазе — операция в плановом порядке (конкретная при конкретном пороке). Сроки выполнения — вопрос дискуссионный и постоянно пересматривается (в литературе сроки варьируют от внутриутробного выполнения операции до пубертата, но все же больше склоняются к раннему оперированию).
3. В третьей фазе — операция не показана.

Терапевтическое лечение

Как радикальное показано редко. Классический пример — ОАП, когда назначение индометацина по соответствующей схеме приводит к облитерации боталлового протока.

Как симптоматическое включает в себя терапию:

1. Острой левожелудочковой СН (сердечная астма, отек легких).
2. Одышно-цианотических приступов (ОЦП).
3. Хронической СН.
4. Аритмий.
5. Ишемии миокарда.

Осложнения ВПС

- Сердечная недостаточность (встречается практически при всех ВПС).
- Бактериальный эндокардит (чаще отмечается при цианотических ВПС).
- Ранние затяжные пневмонии на фоне застоя в малом круге кровообращения.
- Высокая легочная гипертензия или синдром Эйзенменгера (характерна для ВПС с обогащением малого круга кровообращения).
- Синкопэ вследствие синдрома малого выброса вплоть до развития нарушения мозгового кровообращения (по ишемическому типу — при цианотических ВПС и стенозе аорты; по геморрагическому типу — при коарктации аорты).
- Стенокардитический синдром и инфаркты миокарда (наиболее характерны для стенозов аорты, аномального отхождения левой коронарной артерии).

- Одышно-цианотические приступы (встречаются при тетраде Фалло с инфундибулярным стенозом легочной артерии, транспозиции магистральных артерий и др.).
- Релятивная анемия — при цианотических ВПС.

Прогноз

При раннем выявлении и возможности радикального лечения относительно благоприятный. При отсутствии такой возможности — сомнительный или неблагоприятный.

ПЕДІАТРИЧНА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ – ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Белоусов Ю.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти

Серед ключових педіатричних дисциплін, що представляють основні аспекти дитячої патології, велику питому вагу має гастроентерологія. Хронічні захворювання травної системи займають значне місце в структурі дитячої соматичної захворюваності. Досить сказати, що за частотою зустрічаємості вони поступаються тільки захворюванням дихальної системи (разом з гострими респіраторними вірусними інфекціями), складаючи від 130-150% (дані України) до 350-500% (дані Росії по крупних промислових центрах). Випадковим це не назвеш, оскільки патологія травної системи (і не лише у дітей) має тенденцію до безперервного зросту у всьому світі, включаючи високо розвинені країни. Якщо до цього додати, що витoki багатьох хронічних захворювань травної системи дорослих, що призводять не лише до тимчасової втрати працездатності, але і до інвалідизації дорослого населення, лежать в дитячому і підлітковому віці, стає очевидним значення профілактики, своєчасної діагностики і лікування цих захворювань на ранньому етапі їх розвитку

На початку 60-х років минулого сторіччя педіатрична клініка (про гастроентерологічну клініку говорити тоді ще не доводилося) з інструментальних методів мала в своєму розпорядженні лише можливості одномиттєвого (пізніше фракційного) дослідження шлункової секреції за допомогою товстого або тонкого зондів, дуоденального трьохмиттєвого зондування і рентгенологічного дослідження шлунково-кишкового тракту. Відповідно до цього найбільш частими захворюваннями травної системи у дітей вважалися хронічний гастрит і хронічний холецистит, а також аномалії і вади розвитку шлунково-кишкового тракту, що діагностувались за допомогою рентгенологічних методів. Лише починала розвиватися функціональна лабораторна діагностика захворювань печінки, підшлункової залози, кишечника, з'явилися перші описи випадків т.з. «сліпої» аспіраційної біопсії шлунку, що започаткувала морфологічному дослідженню травних органів, без якого зараз неможливо уявити наукову гастроентерологію.

Справжньою революцією в розвитку гастроентерології взагалі і педіатричної гастроентерології зокрема, з'явилося впровадження в клінічну практику езофагогастрофіброскопічного і ехосонографічного методів дослідження, які дозволили абсолютно з нових позицій оцінити частоту, поширеність, особливості клінічного перебігу багатьох захворювань травної системи, а інформативні імунологічні, серологічні, бактеріологічні, морфологічні і інші методи дослідження - розшифрувати їх етіологічну складову і патогенетичну сутність. Виявилось, що багато чинників,

відповідальних за виникнення і розвиток захворювань травних органів, носять інтернаціональний характер. Серед цих чинників слід перш за все відзначити обтяжену спадковість, гострий і хронічний стрес, вірусну, бактеріальну і грибкову інфекції.

Роль спадкового чинника в патології травної системи відома давно. Вона особливо виражена при хронічних захворюваннях органів гастродуоденальної зони – найбільш частої патології травної системи. У сім'ях хворих дітей батьки або найближчі родичі часто також страждають хронічними гастродуоденальними захворюваннями. Роль обтяженої спадковості особливо велика при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки, яка успадковується за аутосомно-домінантним або аутосомно-рецесивним типом, не зчепленим зі статтю. Останніми роками доведена генетична схильність до патологічних змін протеолітичних властивостей шлункового соку у дітей, батьки яких страждають дуоденальною виразкою. Спадковий чинник грає значну роль також при виникненні інших захворювань травної системи – пілоростеноз, спадково-родинні гепатози, спадкові форми синдрому мальабсорбції і багато інших.

Інтернаціональний характер носять також психоемоційні стресогенні дії. В сучасних умовах діти відрізняються прискореним психічним, фізичним і статевим розвитком. При цьому змінюється взаємодія між функціями центральної нервової системи і функціональним станом органів травлення. Лабільність емоційної сфери і гомеостазу у дітей внаслідок морфофункціональних змін, які відбуваються постійно і пов'язані з фізіологічним зростанням і розвитком організму дитини, створюють передумови для виникнення функціональних і органічних захворювань травних органів. Встановлений вплив перш за все хронічного психоемоційного стресу на розвиток багатьох захворювань травної системи, які по праву відносять до так званої психосоматичної патології (виразкова хвороба, функціональна диспепсія, синдром подразненого кишечника та ін.). Визначається пряма залежність між інтенсивністю дії несприятливих психопатологічних чинників з одного боку, важкістю і частотою рецидивування психосоматичних захворювань з іншого. Встановлені психологічні і характерологічні особливості, що властиві психосоматичній патології, – психопатизація особи, астенічні порушення, депресивний синдром. Істотним чинником, що обумовлює розвиток багатьох, у тому числі важких захворювань травної системи у дітей, є гостра і хронічна інфекція. При цьому, якщо гостра інфекція є чинником переважно етіологічним (наприклад, кишкові інфекції і хронічний коліт), то хронічна інфекція (вірусна при хронічному гепатиті, бактеріальна (*Helicobacter pylori*) при гастродуоденальній патології, грибкова при хронічному холециститі) поряд з етіологічним, грає роль і патогенетичного чинника. Перерахованою патологією роль інфекційного чинника не обмежується, досить пригадати паразитарні захворювання травної системи, глистові інвазії, значення яких досить велике і продовжує

зростати, щоб погодитися з думкою відомого терапевта-гастроентеролога академіка І.Т. Івашкіна: «На очах одного покоління лікарів неінфекційна патологія травної системи стає інфекційною».

Роль перерахованих «інтернаціональних» чинників, які тісно між собою взаємопов'язані і вважаються відповідальними за виникнення і розвиток хронічної патології травної системи, зростає в умовах екологічного і економічного неблагополуччя. Останні чинники у свою чергу сприяють кількісним і якісним порушенням харчування, яке відвіку вважалося однією з провідних причин розвитку патології травних органів. Проте справжнє значення якісного збалансованого харчування стало зрозуміле відносно недавно, коли вдалося довести, що, наприклад, недолік білка в харчуванні дітей першого року життя, призводить не лише до порушень фізичного здоров'я дитини, але в значній мірі визначає його психічний і розумовий розвиток. Надзвичайно велика роль харчування і в подальші роки, не говорячи вже про т.з. дієтозалежні захворювання (фенілкетонурія, целиакія та ін.), при яких своєчасна дієтична корекція життєво необхідна. Роль дієтичного лікування хронічних захворювань травної системи також неможливо переоцінити. При цьому все більшу роль в гастроентерології, поряд з патогенетичною, грає етіотропна терапія.

Поряд з кількісними змінами, захворювання органів травлення у дітей зазнали значних якісних зрушень, що значною мірою пов'язане з впровадженням в клінічну практику нових інформативних інструментальних, імунологічних, серологічних, бактеріологічних і морфологічних методів дослідження; це дозволило зовсім інакше представити суть багатьох гастроентерологічних захворювань і переосмислити їх роль і місце в патології дитинства.

Необхідно підкреслити, що, не дивлячись на наявність в даний час багаточисельних інформативних методів дослідження, ні якою мірою не втратили свого значення методи клінічної діагностики, що включають цілеспрямований збір анамнезу, оцінку скарг, огляд хворого, які проводяться за певним планом. Це тим більше важливо, що первинна діагностика захворювань шлунково-кишкового тракту, визначення показань до застосування того або іншого методу дослідження на дошпитальному етапі, госпіталізації хворого є завданням дільничного педіатра або сімейного лікаря, компетенція якого в питаннях гастроентерології дитячого віку незрідка визначає характер подальшого перебігу захворювання і успіх лікування.

Науковці і лікарі практичної охорони здоров'я, які працюють в дитячій гастроентерології, відмінно знають, що доказовий (верифікований) діагноз захворювання травних органів повинен ґрунтуватися на клініко-інструментальному обстеженні дитини за допомогою сучасної апаратури, яке в цілому ряді випадків повинне доповнюватися морфологічними, імунологічними, бактеріологічними і іншими дослідженнями. Неможливо уявити дитячу гастроентерологію, зокрема, без ультразвукового і

ендоскопічного досліджень, які з ексквізитних давно перетворилися в рядові та обов'язкові в більшості випадків.

Значно уточнюються і навіть трансформуються не лише уявлення про етіологію і патогенез захворювань травної системи, але і принципи їх лікування і профілактики. Відповідно до міжнародної практики розроблені стандарти (протоколи) лікування хронічних захворювань травних органів з використанням широкого комплексу медикаментозних і немедикаментозних засобів, керуючись якими педіатр не повинен забувати про класичний постулат "лікувати не хворобу, а хворого". Лікар педіатр-гастроентеролог зобов'язаний уміти орієнтуватися в потоці медикаментозних засобів, що хлинули до України з-за кордону, пам'ятаючи про те, що багато які з них мають вітчизняні аналоги, які часто не поступаються імпортованим препаратам за якістю, а інколи і перевершують їх. В той же час слід пам'ятати, що лікування дитини – це велике мистецтво, багато препаратів далеко не є нешкідливими для дитячого організму, одночасно вони незрідка необхідні і інколи є препаратами вибору. Тому підхід до призначення того або іншого лікарського препарату має бути обґрунтованим, відповідальним і відповідати завданням як патогенетичної, так і етіотропної терапії, необхідність якої при багатьох захворюваннях травної системи очевидна і продовжує зростати. При цьому слід пам'ятати, що певну роль в розвитку хронічних захворювань травної системи у дітей грають порушення, що розвинулися в результаті прийому лікарських препаратів, наприклад поразки шлунку під впливом нестероїдних протизапальних препаратів (гастропатія, індукована НПВП, або антибіотикоасоційована діарея внаслідок дисбіоза, що розвивається).

Абсолютно новим напрямом педіатричної гастроентерології є специфічна профілактика захворювань. Якщо до недавнього часу суть профілактичних заходів зводилася лише до неспецифічних методів, то вже зараз специфічна профілактика (вакцинація) проти гепатиту «В» увійшла до календаря профілактичних щеплень. Можна дискутувати про терміни проведення цієї вакцинації, необхідність обліку її ефективності, але не можна заперечувати, що, як показала світова практика, це єдиний спосіб зменшити число випадків гострого, а отже і хронічного гепатиту В. В даний час випробовується вакцина проти інфекції *Helicobacter pylori*, не за горами специфічна профілактика інших інфекцій, які мають значення в гастроентерології.

Розвиток гастроентерології, як вже згадувалося вище, тісно пов'язаний і багато в чому обумовлений розробкою і широким впровадженням в клінічну практику нових інформативних методів дослідження, перш за все інструментальних. Так, справжньою революцією в гастроентерології з'явилася можливість візуальної (і морфологічної!) оцінки стану стравоходу, шлунку, тонкої і товстої кишок за допомогою ендоскопічних методів дослідження - езофагогастродуоденофіброскопії і

колоноскопії.

Перш за все це стосується захворювань стравоходу, питома вага і значущість яких в патології дитинства безперервно зростає. Виявилось, що найчастішим захворюванням стравоходу є рухові його порушення – гастроезофагеальний рефлюкс, який досить часто призводить до розвитку гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, при якій на основі рухових порушень формуються запальні і навіть деструктивні поразки стравоходу, включаючи т.з. стравохід Баррета. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба незрідка зустрічається навіть у дітей першого року життя, що пов'язане з незавершеністю розвитку центральної нервової системи, незавершеністю її мієлінізації, наявністю областей перезбудження в корі головного мозку, що активують нерви, відповідальні за рухову функцію шлунку. Захворювання може явитися наслідком різних порушень в процесі пологів і затримки розвитку іннервації стравохідного сфінктера або розвинутися (у більш старшому віці) при значному психоемоційному навантаженні, до якого схильна більшість дітей в сучасних умовах. Діагноз гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, що став можливим завдяки езофагогастроскопії, в даний час підтверджується і уточнюється за допомогою стравохідної манометрії, сцинтиграфії стравоходу, біліметрії, у ряді випадків – рентгенологічного дослідження. Розроблені не лише критерії діагностики гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, але і стандарти її патогенетичного лікування з врахуванням стадії розвитку захворювання.

Провідне місце в структурі хронічних захворювань травної системи у дітей займають поразки шлунку і дванадцятипалої кишки (гастрит, гастродуоденіт, виразкова хвороба), в основі яких, як доведено останніми роками, поряд із спадковим і психоемоційним чинниками, значну роль грає інфекція – *Helicobacter pylori*. Широке вживання в педіатричній практиці ендоскопічних, морфологічних і імунологічних досліджень дозволили не лише трансформувати уявлення про структуру і суть гастродуоденальних захворювань у дітей, але розробити на міжнародному рівні їх класифікацію і принципи (стандарти) діагностики і лікування цієї патології. Для діагностики хелікобактерної інфекції останніми роками на зміну морфологічним методам прийшли неінвазивні дихальні тести (“Хелік-тест”, визначення антигену HP у випорожненнях), які використовуються як для первинної діагностики, так і для контролю за ефективністю лікування. У терапії використовуються міжнародні протоколи, що включають антибактеріальну терапію, інгібітори протонної помпи, блокатори H-2 рецепторів гістаміну третього покоління, препарати колоїдного вісмуту, у тому числі вітчизняного виробництва.

Значно змінилися уявлення про суть біліарної патології, чому в значній мірі сприяло впровадження в клінічну практику ультразвукового дослідження. Визначена роль аномалій числа, положення, величини, форми і будови жовчного міхура і жовчовивідних шляхів природженого та придбаного характеру в розвитку функціональних біліарних дисфункцій

(дискінезій), на фоні яких формуються запальні і обмінні холепатії. Вивчені досить складні механізми формування дискінезій внаслідок вегетативних і гормональних порушень і особливості їх трансформації від гіпертонічних (гіперкінетичних) до гіпотонічних (гіпокінетичних) форм. Все більш питому вагу в структурі біліарної патології займає жовчнокам'яна хвороба, що представляє собою одну з важливих проблем гастроентерології. Розроблені критерії діагностики фізико-хімічної стадії жовчнокам'яної хвороби у дітей і принципи терапії різних її форм з використанням урсодезоксихолієвої кислоти. Уточнені показання до застосування холеретиків, холекінетиків і холеспазмолітиків.

Велика увага приділяється найчастішому і важчому захворюванню печінки у дітей – хронічному гепатиту і цирозу печінки. Доведена необхідність широкого використання методів специфічної профілактики гострого інфекційного гепатиту (перш за все В і С) як єдиній можливості попередити подальше збільшення гострих, а, отже і хронічних форм захворювання. Виходячи з етіології і патогенетичної суті захворювання, розроблені принципово нові підходи до лікування хронічного гепатиту з використанням етіотропної терапії (реаферони). Значно розширився арсенал гепатопротекторів, уточнені показання до призначення кортикостероїдної терапії, адеметіоніна (гептрал), противірусних препаратів (ламівудін, фамцикловір, рібавірін). Значно покращала етіологічна діагностика гострого і хронічного гепатиту на основі визначення маркерів захворювання. На зміну традиційним методам рентгенологічного дослідження прийшла цифрова рентгенологія, що дозволяє підвищити радіаційну безпеку і поліпшити якість зображення. Для диференційної діагностики осередкових захворювань печінки використовується комп'ютерна і ядерно-магнітно-резонансна томографія.

Продовжує уточнюватися генез хронічного панкреатиту. Поряд з традиційним ультразвуковим дослідженням для уточнення діагнозу використовується комп'ютерна томографія, проте «золотим стандартом» залишається ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія, що дозволяє виявити стеноз протоки і визначити локалізацію обструкції. Все більше поширення для виявлення панкреатичної недостатності отримує визначення фекальної еластази-1, показники якої зменшуються в періоді загострення. Розроблені принципи лікування захворювання в періоді загострення з використанням соматостатіна, уточнені показання до призначення антипротеазних препаратів, принципи корекції зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності. Підвищилася якість і асортимент ферментів, які використовуються для корекції останньої.

Серед хронічних захворювань кишечника особливо актуальними для педіатричної практики залишаються захворювання, обумовлені порушеннями кишкового переварювання і всмоктування (мальабсорбція). Целиакія, природжена нестерпність білка коров'ячого молока, нестерпність моно- і дісахаридів і інші захворювання цієї групи досить добре вивчені,

розроблені принципи їх діагностики і лікування, проте діагноз цієї патології незрідка запізнюється, оскільки початкові прояви захворювань (пронос) помилково трактуються як прояв кишкової інфекції. З синдромом мальабсорбції тісно пов'язаний дисбіоз кишечника, поширеність і необхідність корекції лабораторних проявів якого часто перебільшені.

Широко обговорюється проблема функціональних (синдром подразненого кишечника) і запальних (хронічний неспецифічний невиразковий коліт, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт) захворювань. Розроблені критерії диференційної діагностики цих захворювань і принципи їх лікування. Як і раніше великі труднощі викликає терапія неспецифічного виразкового коліту і хвороби Крону – системних захворювань, настороженість відносно яких має бути постійною, оскільки рання діагностика значно покращує прогноз лікування.

Накопичення знань про етіологію і патогенез захворювань шлунково-кишкового тракту, вдосконалення методів їх діагностики і лікування дозволило переглянути і істотно доповнити існуючі класифікації, що у свою чергу сприяє диференційованому підходу до кожного конкретного випадку і дозволяє зберегти непорушний принцип класичної медицини – «лікувати не хворобу, а хворого».

В останні роки змінилися економічні можливості охорони здоров'я. Утримання великої кількості педіатричних ліжок вимагає значних коштів, яких медицина в даний час не має, до того ж наявні ліжка використовуються далеко не завжди раціонально. Зношення старого медичного устаткування, без якого дитяча гастроентерологічна клініка просто не може працювати, недостатні можливості придбання новітніх сучасних апаратів приводять до погіршення якості діагностики і, отже, лікування хворих дітей.

У ситуації, що склалася, зовсім справедливо поставлене питання про необхідність трансформації педіатричної, у тому числі гастроентерологічної допомоги дітям. Мова йде не тільки про принциповий поступовий перехід на сімейну медицину, але і про створення ефективної спеціалізованої педіатричної служби, яка не будучи численною і розгалуженою, була б здатна забезпечити основну задачу – якісна діагностика й адекватна терапія захворювань дитячого віку.

З погляду реальностей сучасної ситуації цілком виправданим є і трансформація дитячої гастроентерологічної допомоги. Першою і неодмінною умовою такої трансформації є перенос центра ваги зі стаціонарної гастроентерології на амбулаторну.

Науковці і лікарі практичної охорони здоров'я, які працюють у дитячій гастроентерології, відмінно знають, що в основі постановки обґрунтованого (верифікованого) діагнозу при захворюваннях травної системи повинне лежати клініко-інструментальне обстеження дитини за допомогою сучасної апаратури, яке у ряді випадків повинне бути

доповнено морфологічними, імунологічними, бактеріологічними і т.п. дослідженнями. Неможливо представити дитячу гастроентерологію, зокрема, без ультразвукового та ендоскопічного досліджень, що з екскізитних давно вже стали рядовими й обов'язковими в переважній більшості випадків. Однак найчастіше ці дослідження проводяться в стаціонарі, на їхнє проведення витрачається значний час, протягом якого дитина займає стаціонарне ліжко, але практично не лікується до кінця досліджень, а коли вони підходять до завершення, з'ясовується, що лікувати вже ніколи, позаяк терміни перебування в стаціонарі, що декретуються для кожної нозологічної форми відповідними розпорядженнями, минули. Крім того, далеко не кожен стаціонар може забезпечити хворій дитині необхідний обсяг і рівень гастроентерологічних досліджень, що також не сприяє підвищенню якості діагностики і терапії.

Ще однією проблемою є показання для госпіталізації гастроентерологічних хворих. Практика показує, що поряд з дітьми, які страждають важкою гастроентерологічною патологією, нерідко госпіталізуються хворі з легкими формами захворювань, у тому числі функціональною патологією, перебування яких у стаціонарі не тільки необов'язково, але іноді і шкідливо (невиразкова диспепсія, синдром роздратованого кишечника). Госпіталізація таких дітей зв'язана як з неможливістю їхнього обстеження в амбулаторних умовах, так і з необхідністю виконання плану, особливо в літню пору, коли стаціонари випробують з цим визначених труднощів. Не випадково гастроентерологічних хворих, які страждають легкими формами патології і не потребують ретельного спостереження, можна зустріти в усіх без винятку дитячих соматичних стаціонарах.

Перелік нісенітниць і непорозумінь, з якими приходиться зіштовхуватися практичним лікарям щодня, можна було б продовжити, але зовсім ясно, що в стаціонари (бажано спеціалізовані – гастроентерологічного профілю) повинні госпіталізуватися тільки хворі з важкою гастроентерологічною патологією, які вимагають ліжкового чи напівліжкового режиму; первинне обстеження, у тому числі інструментальне, всіх інших хворих дітей повинне проводитися амбулаторно в умовах поліклініки. Саме амбулаторне дослідження, що може проводитися без відриву від навчання, повинне визначити показання до призначення дитині амбулаторного (частіше) чи стаціонарного (досить рідко) лікування. Це не тільки дозволить розвантажити стаціонари, але і позбавить дітей від стресу, зв'язаного з перебуванням у незвичних умовах.

Ідеальним рішенням питання було би створення дитячого міського гастроентерологічного центра, що поєднує у своєму складі дитячу поліклініку, яка володіє необхідними можливостями для всебічного обстеження хворих дітей і дитячий стаціонар на 30-50 ліжок (у залежності від кількості дитячого населення), куди можна госпіталізувати хворих, що дійсно бідують у цьому. Якщо створення такого центра неможливо,

первинне обстеження хворих можуть узяти на себе дитячі міські й обласні гастроентерологи, але в їхньому розпорядженні повинна бути відповідна апаратура і працюючі на ній професійно фахівці.

Наступне важливе питання – госпіталізація. Рішення про необхідність такої повинне прийматися міським чи обласним дитячими гастроентерологами разом зі завідувачем гастроентерологічним відділенням, але обов'язково після амбулаторного всебічного обстеження хворої дитини (крім випадків госпіталізації важких хворих, що вимагають перебування на ліжковому режимі). Це дозволить значно скоротити кількість спеціалізованих ліжок і одночасно домогтися максимально раціонального їхнього використання.

Таким чином, переважна більшість гастроентерологічних хворих повинна обстежитися і лікуватися амбулаторно в умовах поліклініки. При цьому обсяг досліджень, зміст і термін лікувальних заходів повинні бути уніфіковані відповідними стандартами, робота над якими за завданням головного педіатра МОЗ України, уже проводиться.

Показання для госпіталізації також повинні бути строго регламентовані. І хоча кожна дитина індивідуальна, що визначає особливості перебігу захворювання в кожному конкретному випадку, деякі загальні положення можуть бути намічені.

Насамперед не підлягають госпіталізації хворі з функціональною патологією травлення, частота якої в останні роки росте. Це насамперед різного роду порушення моторики – гастро-езофагеальний і дуодено-гастральний рефлюкси, дискінезії жовчовивідних шляхів, невиразкова (неорганічна) диспепсія, панкреатопатії, синдром роздратованого кишечника). Госпіталізація таких дітей зовсім не виправдана, а в ряді випадків навіть шкідлива, оскільки багато функціональних процесів являють собою психосоматичні захворювання і спілкування з хворими важкою органічною патологією може несприятливим чином позначитися на перебігу функціонального процесу, роблячи вплив на психіку хворих – вони як би усмоктовують у себе скарги і хворобливі відчуття навколишніх дітей. По цій же причині, до речі, хворих зі функціональними змінами не слід направляти у спеціалізовані гастроентерологічні санаторії.

По-друге, необхідно виділити ведучу гастроентерологічну патологію, оскільки в гастроентерології ізолювана поразка одного будь-якого органа скоріше виключення, ніж правило. З цього погляду має сенс конкретно розглянути основні групи гастроентерологічних захворювань.

З числа захворювань стравоходу термінової госпіталізації підлягають насамперед хворі, що вимагають невідкладної, у тому числі хірургічної, допомоги: атрезія стравоходу, опіки стравоходу, синдром Меллорі-Вейса й ін., які госпіталізуються по перевазі в хірургічні стаціонари. Що стосується соматичної патології, то госпіталізації підлягають хворі з загостренням хронічного езофагіту, що, як правило, розвивається на тлі гастродуоденальної патології.

Серед хворих зі хронічними захворюваннями органів гастроудоденальної зони госпіталізації підлягають діти, які страждають деструктивними процесами (ерозивний гастроудоденіт, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки в періоді загострення). При цьому в міру поліпшення стану і репарації деструкції (як правило 2-4 тижня) хворі можуть бути виписані для продовження лікування амбулаторно.

Із захворювань гепато-біліарної системи варто виділити захворювання печінки. Насамперед, недостатньо чітко вирішене питання, куди повинні бути госпіталізовані діти хворі хронічним гепатитом, з персистенцією вірусів гепатитів В і С: в інфекційне чи в соматичне відділення. Теоретично вони повинні знаходитися в інфекційному відділенні, принаймні в контагіозний період; практично хворі госпіталізуються в соматичний стаціонар, чи, у всякому разі, знаходяться в ньому до верифікації етіологічного діагнозу. Це зайвий раз свідчить про переваги амбулаторного обстеження хворих, що в даному випадку гальмується високою вартістю подібних досліджень і недостатньою кваліфікацією багатьох приватних лабораторій. Проте важкі форми хронічного гепатиту і цирозу печінки вимагають, у всякому разі в періоді загострення, стаціонарного лікування. Що стосується захворювань біліарного тракту (дискінезія жовчевивідних шляхів, хронічний холецистохолангіт, жовчнокам'яна хвороба), то госпіталізувати необхідно лише хворих із рецидивуючим холецистохолангітом у періоді загострення і холелітіазом, лікування якого вимагає постійного лікарського контролю.

Гострий панкреатит досить рідкий у гастроентерологічній практиці. Частіше приходить мати справу з хронічним панкреатитом у періоді загострення, який протікає досить важко і вимагає інфузійної терапії в стаціонарних умовах.

З хронічних захворювань кишечника стаціонарної допомоги вимагають хворі неспецифічним виразковим колітом і хворобою Крона, особливо в періоді загострення. Госпіталізації підлягають також важкі форми хронічного невиразкового коліту.

Наведений перелік безумовно є орієнтовним, тому що практично будь-яке захворювання травної системи може протікати важко і зажадати, принаймні на якийсь період часу, стаціонарної допомоги. Але навіть стаціонарна допомога далеко не у всіх випадках повинна бути цілодобовою. Тому, поряд зі спеціалізованим гастроентерологічним відділенням доцільна організація денного стаціонару в умовах поліклініки, що також у значній мірі розвантажить цілодобовий стаціонар. Таке сполучення (спеціалізований стаціонар – денний гастроентерологічний стаціонар) можуть і повинні забезпечувати наступність лікування, що безсумнівно сприяє його ефективності.

Безумовною перевагою амбулаторного лікування є можливість широкого використання фітотерапії, фізіотерапії, апітерапії, КВЧ-терапії й інших методів традиційного і нестандартного лікування.

Таким чином, сучасні вимоги медичної науки і практики визначають необхідність переносу основної ваги гастроентерологічної служби в амбулаторні умови. Задачами поліклінічної ланки є попереднє, без відриву від навчання, усебічне, у тому числі інструментальне, обстеження хворих дітей і на цій основі визначення показань до проведення лікування – амбулаторно, в умовах денного стаціонару чи спеціалізованого відділення. На поліклінічній службі лежать також дуже важливі питання диспансеризації дітей, насамперед з важкою патологією. Саме такий підхід буде сприяти підвищенню якості і зменшенню вартості спеціалізованої гастроентерологічної допомоги, але для рішення цих задач необхідна відповідна організаційна перебудова. Педіатрія, а разом з нею і педіатрична гастроентерологія, переступили поріг третього тисячоліття. Подальший її розвиток тісно пов'язаний з реалізацією основних напрямків, здатних забезпечити ефективну охорону здоров'я дітей. Це перш за все посилення профілактичного напрямку, яке завжди в педіатрії ставилося основною задачею. В педіатричній гастроентерології – це забезпечення раціонального харчування дітей у всі вікові періоди (особливо першого року життя - природне вигодовування), у тому числі за рахунок вживання харчових добавок, що розроблені на науковій основі і призначаються строго лікарями-педіатрами або сімейними лікарями; диспансеризація, профосмотри, широке використання методів неспецифічної профілактики всіх захворювань і обов'язкове – специфічної профілактики (вакцинації) інфекційних і паразитарних, питома вага яких, мабуть, зростатиме.

Подальше поліпшення діагностики захворювань травної системи буде пов'язано з технічним вдосконаленням ендоскопічних і променевих методів і розробкою генетичних методів діагностики.

Триваюча урбанізація, зростання ролі психоемоційних чинників і екологічні проблеми зумовлюють необхідність подальшого вивчення ролі вищих відділів нервової системи в розвитку вісцеральної патології (т.з. психосоматичні захворювання), лікування яких безумовно має свої особливості і вимагає допомоги фахівців психологів і психотерапевтів, недолік яких в педіатричній (не лише!) гастроентерологічній клініці відчувається вже зараз.

Вдосконалення лікувальних заходів пов'язане із створенням ефективних засобів етіологічної дії на інфекційні процеси, впровадженням імуномодуючих методів лікування при аутоімунних захворюваннях, розширенням методів хірургічного лікування і генетичної корекції травних захворювань.

Немає жодного сумніву, що роль педіатричної гастроентерології в структурі найважливіших педіатричних дисциплін зростатиме; цей розділ педіатричної науки і практики заслуговує на усіляку увагу і підтримку, оскільки ефективність дитячої гастроентерологічної допомоги багато в чому визначає показники здоров'я не лише дитячого, але і дорослого населення України.

СИНДРОМ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Кривопустов С.П.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Абдоминальная боль у детей является одной из наиболее частых причин обращения к врачу и одним из основных поводов для экстренной госпитализации. Абдоминальная боль по своей продолжительности может быть острой или хронической, и всегда нужно помнить, что острая боль в животе может быть следствием острой хирургической патологии. Существует условная граница – 3 месяца, после которой продолжающаяся боль носит название хронической.

Нередко используют термин «рецидивирующие боли в животе» - это боли, повторяющиеся на протяжении 3 мес не менее 3 раз, и этот термин обычно применим к детям от 4 до 15 лет. Согласительный документ Американской педиатрической ассоциации (AAP) и Североамериканской ассоциации детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (NASPGHN) в 2005 году предложил использовать вместо термина «рецидивирующие боли в животе, recurrent abdominal pain, RAP» термин «хроническая абдоминальная боль, chronic abdominal pain». В основном такая терминологическая замена предложена для того, чтобы избежать синонимичного использования термина «рецидивирующие боли в животе» и функциональной психосоматической абдоминальной боли, что стало нередким среди педиатров в некоторых странах. Педиатр обязан рассматривать любую жалобу ребенка на боль в животе как реальную и проводить тщательный дифференциальный диагноз.

По этиологии выделяют интраабдоминальные и экстраабдоминальные причины. К первой группе относятся различные заболевания органов брюшной полости; спазм или растяжение гладкой мускулатуры стенок полых органов, натяжение их связочного аппарата, капсулы органа и выводных протоков; перфорация полого органа; гипоксия и ишемия органов брюшной полости и малого таза и др. Ко второй - заболевания органов грудной полости (пневмония, др.); неврогенные причины (herpes zoster, заболевания позвоночника, др.); заболевания органов забрюшинного пространства (пиелонефрит, др.); метаболические нарушения (сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность, др.); экзогенные факторы (хроническая интоксикация свинцом, др.); другие заболевания и синдромы (истерия, синдром Мюнхгаузена, др.)

Важно деление абдоминальных болей на органические и функциональные. У 90% детей с абдоминальной болью органического заболевания нет, и только в 10% случаев удается установить органическую причину абдоминалий (Эрдес С., Мухаметова Е., 2007).

По механизму возникновения боли в брюшной полости подразделяют на висцеральные, париетальные (соматические), отраженные

(иррадиирующие) и психогенные. Висцеральная боль возникает при наличии патологии во внутренних органах, основными причинами ее возникновения является повышение давления в полном органе, растяжение его стенки, растяжение капсулы паренхиматозных органов, натяжение брыжейки, сосудистые нарушения. Висцеральная боль часто возникает в результате спазма, причем он может наблюдаться как у здоровых людей, так и у гастроэнтерологических пациентов.

В патогенезе гладкомышечного спазма важная роль отводится стрессу, приводящему к изменению импульсов ЦНС, усилению парасимпатических влияний, ослаблению симпатических влияний, нарушению баланса нейротрансмиттеров и регуляторных пептидов (холецистокинина, мотилина, серотонина, энкефалинов, эндорфинов, вазоактивного интестинального пептида и др.) Отек тканей и воспаление повышают чувствительность нервных окончаний, понижая порог чувствительности. Поскольку нервные волокна внутренних органов симметричны, лишены миелиновой оболочки и вступают в спинной мозг на различных уровнях, висцеральная боль обычно тупая, плохо локализованная.

Париетальная боль происходит вследствие патологической импульсации от париетальной брюшины. Причина боли заключается в ишемии, воспалении или растяжении париетальной брюшины, эта боль острая, локализованная, усиливающаяся при движении.

Иррадиирующая боль ощущается в отдаленных участках, относящихся к тому же дерматому, что и пораженный орган. Это происходит в результате деления центральных путей афферентных нервов из различных мест. Классическим примером является абдоминальная боль у пациента с пневмонией.

Психогенная боль возникает в отсутствие других видов боли. Основными признаками психогенной боли являются длительность, монотонность, диффузный характер и сочетание с болями другой локализации. Нередко психогенная боль сохраняется после купирования болей других типов, существенно трансформируя их характер, что необходимо учитывать при лечении.

Висцеральные боли, которые возникают у больных, страдающих и не страдающих органическими поражениями органов пищеварения, являются следствием нарушения, в первую очередь, моторной функции последних. Моторная функция желудочно-кишечного тракта определяется активностью гладкомышечных клеток, находящихся в прямо пропорциональной зависимости от концентрации цитозольного Ca^{2+} . Ионы кальция, активируя внутриклеточные биоэнергетические процессы (фосфорилирование белков, превращение АТФ в цАМФ и т. д.), способствуют соединению актина и миозина, что обеспечивает сокращение мышечного волокна. Одним из условий, необходимых для

сокращения мышечного волокна, является высокая активность фосфодиэстеразы, которая участвует в расщеплении цАМФ.

В регуляции транспорта ионов кальция участвует ряд нейрогенных медиаторов - ацетилхолин, норадреналин, серотонин, холецистокинин, мотилин и другие. Связывание ацетилхолина с М-холинорецепторами способствует открытию натриевых каналов и вхождению ионов натрия в клетку. Последнее снижает электрический потенциал клеточной мембраны и приводит к открытию кальциевых каналов. Связывание серотонина с 5НТ3-рецепторами способствует расслаблению, а с 5НТ4 - сокращению мышечного волокна. Определенную роль в регуляции моторной функции кишечника играют эндогенные опиаты, при связывании их с мю- и дельта-опиоидными рецепторами миоцитов происходит стимуляция, а с каппа-рецепторами - замедление моторики желудочно-кишечного тракта.

Не вызывает сомнения, что патофизиология функциональной абдоминальной боли включает в себя нарушения в работе сложных нервных сплетений желудочно-кишечного тракта. Важное значение имеет теория о низком сенсорном пороге. Например, растяжение стенки кишки вызывают перевозбуждение большего, чем в норме, количества спинальных нейронов с последующим формированием болевых ощущений. В дальнейшем в возникновении симптоматики у таких больных большое значение имеет следовая память, когда при обычном наполнении кишки возникает боль.

Для функциональной абдоминальной боли характерны: отсутствие прогрессирования в течении заболевания; меняющийся характер жалоб; оценка ребенком болей как очень сильных; наличие многочисленных жалоб, касающихся других органов и систем; короткий анамнез; завышенные требования родителей к ребенку, наличие проблем в школе; эмоциональный стресс в семье; отсутствие объективных изменений при обследовании.

К симптомам, наличие которых делает диагноз функциональной причины абдоминальной боли маловероятным, относятся: необычная выраженность симптомов или прогрессирующее течение заболевания; персистирующая боль в правых верхнем и нижнем квадрантах живота; дисфагия; частая персистирующая рвота; ночная диарея; абдоминальная боль, заставляющая ребенка просыпаться; немотивированное повышение температуры тела; немотивированное похудание; задержка физического развития, пубертата; гепатоспленомегалия, лимфаденопатия; симптомы артрита; изменения в общем анализе крови, увеличение СОЭ, лейкоцитоз; примесь крови в кале, положительные тесты на скрытую кровь; перианальные заболевания; семейный анамнез по неспецифическому язвенному колиту, болезни Крона, целиакии, язвенной болезни.

В практике целесообразно использовать такие понятия как функциональная диспепсия, синдром раздраженной кишки, абдоминальная мигрень, синдром функциональной абдоминальной боли (кишечная

колика). В целом, в Римском консенсусе III (2006) в классификации функциональных расстройств системы пищеварения выделяют функциональные расстройства у новорожденных и детей до 4 лет (младенческая регургитация, младенческий руминационный синдром, синдром циклической рвоты, младенческая колика, функциональная диарея, младенческая затрудненная дефекация, функциональный запор), у детей от 4 лет и подростков (подростковый руминационный синдром, синдром циклической рвоты, аэрофагия, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, абдоминальная мигрень, синдром детской функциональной абдоминальной боли, функциональный запор, недержание кала без его задержки).

Распространённость функциональной диспепсии в мире колеблется от 7 до 45% (Buzas G.M., 2007). Под диспепсией (в буквальном смысле – нарушение пищеварения) обычно понимают боль или дискомфорт в верхней части живота, преимущественно по средней линии. Выделяют два варианта функциональной диспепсии – эпигастральный болевой синдром и постпрандиальный дистресс-синдром. Согласно Римскому консенсусу III, основные диагностические критерии функциональной диспепсии включают один или несколько симптомов диспепсии: раннее насыщение (1), боль в эпигастральной области (2), чувство жжения в эпигастральной области (3), которые отмечаются по меньшей мере 3 последних месяца (с предшествующей длительностью симптомов не менее 6 мес.). Важным для ее диагностики является отсутствие данных об органической патологии (LinChang, 2006; Пиманов С.И., Макаренко Е.В., 2007).

Для синдрома раздраженной кишки характерны боли или дискомфорт в животе по меньшей мере в течение 3 мес за последний год, которые уменьшаются после дефекации, сочетаются с изменением частоты стула (более 3 раз в день или менее 3 раз в неделю) или его формы (твердые, сухие комки по типу «овечьего кала» либо неоформленный, кашицеобразный стул). Дополнительными симптомами могут быть затруднение акта дефекации или ощущение неполного опорожнения прямой кишки, обильное выделение слизи, урчание или вздутие живота.

Абдоминальная мигрень - приступообразная боль интенсивного, диффузного характера, сопровождающаяся тошнотой, рвотой, анорексией в сочетании с побледнением и похолоданием конечностей и другими вегетативными проявлениями; боль чередуется со «светлыми» промежутками от нескольких дней до нескольких месяцев. Важно сочетание абдоминальной боли с головной болью, фотофобией, а также наличие мигрени у родственников и различного характера сенсорной или моторной ауры перед возникновением приступа.

Колики - это «приступ раздраженности, возбуждения или плача у здоровых детей, который длится не менее 3 часов в день, 3 раза в неделю, не менее 3 недель, у детей младше 3 месяцев». Теорий, объясняющих колики, много, это - спазмы недостаточно развитого кишечника;

чувствительность к продуктам, съеденных матерью; беспокойство родителей, передающееся ребенку; избыточно захваченный во время кормления воздух; дефицит холецистокинина с нарушением функции желчного пузыря; индивидуальная чувствительность к белку коровьего молока; «гормональный взрыв» после родов, связанный с прогестероном; индивидуальный темперамент малыша; вечерний голод при кормлении грудью; низкий порог чувствительности ребенка. Кишечная колика может быть обусловлена дискинетическими явлениями в толстой кишке и чаще наблюдается во время или после приема пищи, что связано с возникающими одновременно гастроилеальным и гастроцекальным рефлексам, имеет значение повышенное газообразование с растяжением стенки кишечника, при этом мелкие пузырьки газа воздействуют на слизистую оболочку толстой кишки, приводя к болезненным ощущениям.

У детей дифференциальный диагноз абдоминальной боли должен включать такую хирургическую патологию как аппендицит, перитонит, инвагинация, кишечная непроходимость, уролитиаз, др., врожденные аномалии (грыжи, мальротация, др.), инфекционные заболевания (инфекции мочевой системы, пневмонии, мононуклеоз, ветряная оспа, ротавирусная инфекция, шигеллез, др.), интоксикации (свинцом, грибами, пищевые токсикоинфекции, др.), травмы (дуоденальная гематома, повреждения селезенки, др.), опухоли (Вильмса, лимфомы, лейкомия, др.), метаболические причины (кетоз, дефицит лактазы, др.), функциональные причины (стресс, синдром Мюнхаузена, абдоминальная мигрень, др.), воспалительные заболевания (мезаденит, холецистит, гепатит, заболевания кишечника, некротический энтероколит, гастрит, язва, панкреатит, др.), аллергические заболевания (эозинофильный гастроэнтерит, др.), гастроэзофагеальный рефлюкс, запор, инородные тела, болезнь Шенлейна - Геноха, гинекологические проблемы, лямблиоз, различные глистные инвазии, мезентериальную форму болезни кошачьей царапины и многое другое.

Врач при обследовании ребенка с болью в животе прежде всего должен ответить на следующие вопросы: 1) является ли абдоминальная боль отражением острой хирургической патологии, требующей безотлагательного оперативного лечения? 2) в случае хронической или рецидивирующей боли – носит боль органический или функциональный характер? 3) если боль носит органический характер, о каком заболевании идет речь?

К симптомам «тревоги», наличие которых свидетельствует о высокой вероятности острой хирургической патологии и указывают на необходимость неотложных диагностических и лечебных мероприятий, в частности, относят: возникновение острой боли в животе как первого симптома болезни; отказ от еды; изменение поведения ребенка – громкий плач, выраженное беспокойство или малоподвижность, вынужденное положение; пробуждение от боли или невозможность уснуть; появление

рвоты на фоне боли; задержка стула, газов или диарея, метеоризм; запавшие глаза, заострившийся нос; бледность, холодный пот; тахикардия, не соответствующая температуре тела; тяжелое общее состояние с испуганным выражением лица; защитное напряжение мышц передней брюшной стенки.

Любое подозрение педиатра или семейного врача на хирургическую причину боли в животе ребенка требует обязательной консультации детского хирурга. Показания для консультации детского хирурга, в частности, также включают следующие признаки: выраженная или усиливающаяся боль в животе с прогрессирующими признаками дегидратации; рвота с примесью желчи или кишечного содержимого; пассивное напряжение мышц передней брюшной стенки; наличие положительного симптома Щеткина–Блюмберга; выраженное вздутие живота с диффузным тимпанитом; признаки, свидетельствующие о наличии жидкости или крови в брюшной полости; выраженная абдоминальная травма; абдоминальная боль, причину которой установить затруднительно.

При курации ребенка с абдоминальной болью сбор анамнеза и клинический осмотр должны быть очень тщательны. Необходимо выяснить, когда был отмечен первый эпизод боли в животе, были ли травмы, что привело к ухудшению или же к улучшению клинических проявлений, пропускает ли ребенок школу по причине абдоминальной боли, какой характер этой боли, что он кушал и в какое время, что обычно кушает и как переносит прием пищи, есть ли связь еды с болевым синдромом, имеют ли место запор или диарея, есть ли тошнота или рвота, совершал ли ребенок путешествия в другую местность, какую воду употребляет, просыпается ли ночью от болей в животе, исчезает ли боль в животе в выходные дни и т.д.

При выяснении когда началась острая боль и какова ее продолжительность, следует помнить, что внезапность появления боли характерна для заболеваний группы «острого живота». Была ли закрытая травма живота? В этих случаях выявление временной связи между травмой и развитием острой абдоминальной боли позволяет заподозрить повреждение того или иного органа брюшной полости, например, при двухмоментном разрыве паренхиматозного органа (подкапсульная гематома селезенки). Постоянная и непрерывная боль может быть признаком острого аппендицита, перитонита. Внезапная боль, которая возникает мгновенно и носит выраженный характер, типична для перфорации внутреннего полого органа, перекрута яичника и др.

Какова интенсивность боли и ее динамика? Ведущим симптомом «острого живота» является сильная, внезапно начавшаяся и быстро нарастающая до максимальной интенсивности боль в брюшной полости. Как правило, позднее боль приобретает устойчивый характер – становится продолжительной, тупой, не очень интенсивной в покое и усиливающейся

при любом физическом напряжении или движении пациента, что свидетельствует о раздражении брюшины. Уменьшение интенсивности острой абдоминальной боли далеко не всегда отражает регрессию основного заболевания, так, при остром аппендиците боль в животе может уменьшаться при перфорации червеобразного отростка вследствие его декомпрессии и одновременно приводить к развитию перитонита с изменением картины абдоминальной боли.

Каков характер боли, связь с пищей и др.? Пациенты могут определять боль как схваткообразную, ноющую, тянущую, колющую и т.д. Анализируется зависимость и усиление боли от движения (кашля, чихания, дыхания, натуживания), связь с физиологическими отправлениями. Глубокое дыхание приводит к усилению боли, связанной с раздражением диафрагмы. Уменьшение боли после отхождения стула и газов предполагает источник боли преимущественно в толстом кишечнике, а облегчение после рвоты – в проксимальных отделах пищеварительного тракта. «Голодная» и ночная боль встречается при антральном гастрите, дуодените, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки; боль во время еды или спустя 10–15 минут после нее характерна для эзофагита, фундального гастрита, аллергического гастрита, острого панкреатита, холецистита.

Локализация абдоминальной боли очень важна. Она может быть диффузной или локализованной над органом, в проекции которого она определяется. Необходимо помнить о возможном распространении и иррадиации боли за пределы пораженной области и о том, что связь между болью и органом, в проекции которого она локализована, относительна. Разлитая выраженная боль встречается при абдоминальных поражениях (острый аппендицит, кишечная непроходимость, перитонит, панкреатит, мезентериальный лимфаденит, острый гастроэнтероколит, тромбоз мезентериальных сосудов, дивертикулит и др.), а также при внеабдоминальных заболеваниях (абдоминальная пурпура, др.).

В педиатрии очень важно помнить, что дети младшего возраста вообще не локализуют абдоминальную боль и почти всегда переносят ее в виде тяжелой общей реакции организма и указывают ее локализацию в пупке. В практике говорят, что чем более центральная локализация абдоминальной боли, тем меньшая вероятность сразу установить ее причину.

Боль в эпигастральной области и правом подреберье встречается при поражении диафрагмы, пищевода, кардиального отдела желудка, двенадцатиперстной кишки, желчевыводящих путей и печени, поджелудочной железы, правостороннем пиелонефрите, уролитиазе, пузырно-мочеточниковом рефлюксе, правосторонней пневмонии и др. Боль в эпигастральной области и левом подреберье отмечается при хиатальной грыже, фундальном гастрите, панкреатите, поражении селезенки, селезеночного угла толстой кишки, при запорах, левостороннем

пиелонефрите, уролитолизе, пузырно-мочеточниковом рефлюксе, левосторонней пневмонии и др. Боль в околопупочной области встречается при заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки, тощей и тонкой кишки, брыжейки кишечника, брюшной аорты, глистной инвазии, панкреатите и др. Острая боль в околопупочной области часто отмечается в начальной стадии острого аппендицита.

Боль в правой подвздошной области локализуется при остром аппендиците, дивертикулите, тифлите, мезентериальном лимфадените, непроходимости толстого кишечника, запоре, язвенном колите, аднексите и перекруте яичника, пиелонефрите, правосторонней базальной пневмонии. Боль в левой подвздошной области отмечается при сигмоидите, остром колите, непроходимости толстого кишечника, запоре, аднексите, пиелонефрите и др. Боль в нижних отделах живота развивается вследствие перфорации полого органа, при попадании в полость брюшины содержимого желудочно-кишечного тракта, вследствие перемещения воспалительного экссудата из верхних отделов брюшной полости и др.

Миграция боли должна быть в поле зрения врача, в динамике наблюдения ребенка. Устойчивая локализация боли характерна для медленно развивающихся заболеваний органов брюшной полости – ущемленной грыжи, мезентериальной ишемии, воспалительных заболеваний половых органов и желчного пузыря. Изменение локализации боли относительно начала заболевания наиболее характерно для острых деструктивных заболеваний, течение которых сопровождается перитонитом. Миграция боли характерна для острого аппендицита, при котором боль нередко начинается в эпигастрии или мезогастррии, а затем смещается в правый нижний квадрант живота. Различие между миграцией и иррадиацией боли состоит в том, что острая первичная боль при миграции полностью исчезает, свидетельствуя о значительной динамике патологического процесса.

Характер иррадиации острой абдоминальной боли имеет большую диагностическую ценность. Наиболее часто боль иррадирует в пределах зоны иннервации спинномозговых корешков, соответствующих пораженному органу. Типичные примеры иррадиации боли: в правую лопатку и надлопаточную область при заболеваниях печени, желчного пузыря; опоясывающая боль - при панкреатите. Характерный пример - боль при раздражении диафрагмы, распространяющаяся по ходу диафрагмального нерва и часто локализуемая между ножками грудино-ключично-сосцевидной мышцы.

Острый аппендицит продолжает оставаться одной из важнейших проблем детской хирургии. Известно, что профессор Гарвардского университета д-р R. Fitz в 1886 году первым произнес слово “острый аппендицит” и рекомендовал хирургам при наличии последнего оперировать больных незамедлительно. Аппендэктомия составляет около 20-30 % всех хирургических операций. В классическом варианте при

остром аппендиците у детей боль в животе вокруг пупка предшествует появлению рвоты, сопровождается невысокой лихорадкой и анорексией. По мере того, как воспаление аппендикса прогрессирует и распространяется на прилегающую брюшину, боль локализуется в правом нижнем квадранте, в точке Mc. Burney. Течение болезни в клинике часто не соответствует описанию в учебнике и врачу следует сохранять настороженность (Jill C. Posner, 2006). Боль может иметь атипичную локализацию, иногда отмечается диарея, нормальные лабораторные показатели, может отсутствовать лихорадка или анорексия. Диагноз острого аппендицита нередко представляет сложности и поэтому должна быть особая настороженность педиатров и семейных врачей с обязательной консультацией детского хирурга. Если причина боли в животе не ясна, важен осмотр детского хирурга в динамике. Г. Мондору (1940) принадлежат слова - “Будущее острого аппендицита не может быть предугадано”, - призывающие хирургов к ранней и своевременной операции.

Обязательно следует помнить перечень заболеваний, которые являются причиной боли в животе и угрожают жизни ребенка: аппендицит, инвагинация кишки, ущемленная грыжа, травма, опухоли, сепсис, заворот кишок, внематочная беременность, диабетический кетоацидоз, внутрибрюшинный абсцесс, аневризма аорты, пероральные отравления (например, железом, свинцом, аспирином).

Так, согласно классическому описанию инвагинации кишки, у ребенка отмечаются периодическое приведение коленей к груди, что сопровождается плачем, рвотой, примесью крови в кале, пальпируется опухолевидное образование продолговатой формы. Однако, типичная картина встречается редко, у многих детей заболевание проявляется апатией или изменением уровня сознания. Задача врача – диагностировать инвагинацию и начать лечить ее до того, как выделится «стул цвета черносмородинового желе», что является признаком развития значительной ишемии кишки (Jill C. Posner, 2006).

Актуальной и междисциплинарной проблемой педиатрии и детской хирургии является острый неспецифический мезентериальный лимфаденит. Клиническая картина не имеет специфических признаков, заболевание проявляется чаще остро или подостро, напоминает клинику острого аппендицита. Ранний и постоянный признак – приступ схваткообразной боли в животе, которая редко бывает постоянной. Боль значительной интенсивности, приступ длится около 10-15 минут, реже – одного - несколько часов и на протяжении суток приступ может возобновляться несколько раз, возобновляется нередко при физических нагрузках, при ходьбе. Боль локализуется в правой подвздошной области, нередко вначале больные жалуются на боль в животе без определенной локализации, со временем боль может переместиться в правую подвздошную или пупочную область. Боль чаще локализуется несколько

выше, чем при аппендиците и чаще бывает распространенной. Максимально боль отмечается при глубокой пальпации живота вдоль корня брыжейки – по линии, идущей от точки Mc. Burney в области пупка, несколько левее и выше его, так называемый симптом Штернберга (90%).

Врач должен внимательно изучать и сопутствующие симптомы при наличии абдоминальной боли у ребенка. При острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости боль обычно предшествует рвоте, тогда как для соматических заболеваний больше характерна обратная последовательность симптомов. Диарея часто связана с острыми кишечными инфекциями. Стул типа «малинового желе» характерен для инвагинации кишечника. Задержка стула и отхождения газов предполагают кишечную непроходимость. Частые болезненные мочеиспускания мутной мочой свидетельствуют об инфекции мочевого тракта. Кашель, одышка, боль в груди часто связаны с болезнями органов грудной клетки. Особый акцент должен делаться на гинекологический анамнез: необходимо собрать данные о менструациях, сексуальной активности и методах контрацепции, помнить о диагнозе внематочной беременности.

После сбора анамнеза следует объективное клиническое обследование ребенка. Оценивают его поведение, при осмотре живота описывают его форму, симметричность, участие в акте дыхания, выявляются асимметрия, грыжи. Поверхностная пальпация живота производится в направлении зоны максимальной болезненности. Проверяется пассивное мышечное напряжение, перкуSSIONная болезненность, напряжение прямых мышц живота.

Глубокая пальпация живота используется для поиска болевых и перитонеальных симптомов, выявления объемного образования брюшной стенки или брюшной полости. У детей младшего возраста пальпация живота иногда возможна только в состоянии естественного или медикаментозного сна. При оценке выраженности абдоминальных симптомов необходимо учитывать толщину подкожно-жировой клетчатки брюшной стенки ребенка, при толщине стенки более 3 см такая оценка местных симптомов должна быть очень осторожной. При глубокой пальпации живота выявляют органомегалию, наличие объемных образований, определяют болезненность. Аускультативно дается описание звучности, ритмичности, высоты тона перистальтических шумов. Перкуссия брюшной стенки позволяют обнаружить локальную болезненность, уточнить иррадиацию боли, выявить наличие жидкости или газа в свободной брюшной полости.

Ректальное исследование проводится по показаниям. У мальчиков исследуются наружные половые органы для выявления заболеваний и аномалий полового члена и мошонки. При обнаружении в мошонке объемного образования определяют его анатомическое расположение относительно яичка, консистенцию, вправимость, дифференцируемость

наружного пахового кольца и соответствие его размера возрастной норме (грыжа, заворот яичка, гидатиды). У девочек можно обнаружить синехии малых половых губ, следы патологических выделений из половых путей, hymen imperforatus как причину возникновения гематокольпоса, гематометры в начале менструаций.

Дополнительные методы диагностики при острой боли в животе у детей: общеклинические анализы крови и мочи; бакпосев мочи; биохимическое исследование крови по показаниям; другие лабораторные исследования по показаниям (электролиты, амилаза, липаза крови, исследование кала на скрытую кровь, гельминты и др.); эхография органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза; обзорная рентгенограмма брюшной полости, рентгенограмма грудной клетки по показаниям; фиброэзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия по показаниям; компьютерная томография живота по показаниям; в хирургическом стационаре иногда имеет место лапароскопия при невозможности диагностики острых хирургических заболеваний органов брюшной полости неинвазивными методами.

Что касается ультразвуковой диагностики, которая традиционно проводится, то интерес представляют данные исследования Yip WC, Ho TF, Yip YY, Chan KY (1998), которые нашли какие-либо значимые изменения при УЗИ органов брюшной полости и малого таза менее чем у 1% детей с рецидивирующими болями в животе без «симптомов тревоги». Однако, по их данным, у детей с наличием таких симптомов, как желтуха, рвота, боль в спине или боку, нарушения мочеиспускания, эхографическое обследование позволяет выявить патологические находки в 10% случаев.

Относительно эндоскопии, то эксперты «Римских критериев III» не рекомендуют обязательное эндоскопическое исследование для установления диагноза «функциональная диспепсия», как и разделение диспепсии у детей на «язвенно-подобную, ulcer-like» и «дискинетическую, dysmotility-like». В то же время фиброгастроскопия может быть оправдана в ситуации, когда симптомы диспепсии не контролируются антисекреторными препаратами или возобновляются сразу после их отмены. Отдельно хочется подчеркнуть, что диагноз «хронический гастрит» требует обязательного гистологического подтверждения.

Дискуссия ведется относительно значения инфицированности *Helicobacter pylori* при абдоминальной боли у детей. Так, по данным Gold BD, Colletti RB, Abbott M et al. (2000), Drumm B, Koletzko S, Oderda G. (2000) не существует убедительных доказательств связи болей в животе у детей с инфицированностью *Helicobacter pylori*, за исключением случаев с наличием у ребенка язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки. По данным Nijevitch AA, Shcherbakov PL. (2004) есть связь инфицированности *Helicobacter pylori* с отдельными симптомами «язвенно-подобной диспепсии», а Yang YJ, Sheu BS, Lee SC, Wu JJ. (2005) установили такую связь у детей с возникшим болевым синдромом в

последние 3 мес. Поэтому выявление клинических маркеров, позволяющих выделить детей, которым может быть полезна диагностика инфицированности *Helicobacter pylori* с последующей эрадикацией, является актуальным заданием современной детской гастроэнтерологии.

Сложность интерпретации боли в животе у детей, обилие абдоминальных и внеабдоминальных ее причин диктуют необходимость проведение непростого дифференциального диагноза, который основывается на тщательно собранном анамнезе, данных физикального обследования, дополненных лабораторно-инструментальными методами на различных этапах оказания лечебно-профилактической помощи.

Обсуждая вопросы лечения абдоминальной боли у детей, следует подчеркнуть, что важно лечение основного заболевания, которое привело к боли. Акцент должен быть сделан на определении необходимости хирургического вмешательства.

При функциональных же причинах боли, которые, как уже указывалось, доминируют у детей, важным является дифференцированный индивидуализированный подход к режимным, диетическим, психотерапевтическим, фармакологическим рекомендациям.

В настоящее время существуют достаточно убедительные доказательства о необходимости консультации психолога. Показана профессиональная психологическая поддержка, при этом может быть полезна семейная, групповая, когнитивная, поведенческая психотерапия, методика биологической обратной связи.

Рекомендации по диете зависят от установленного заболевания пищеварительной системы. В диетотерапии пациентам, которые четко указывают на связь симптомов с определенными продуктами, следует рекомендовать избегать их употребления. Ряду детей имеет смысл рекомендовать пробную безлактозную диету, замену молочных продуктов на кисломолочные. При наличии запоров целесообразно обогащать рацион ребенка продуктами с высоким содержанием волокон.

Фармакологическая коррекция показана детям с выраженными симптомами. Академик РАМН В.Т. Ивашкин (2002) предложил ступенчатый алгоритм рационального обезболивания в гастроэнтерологии. Основной принцип такого подхода - выбор необходимого препарата и ступенчатый переход от более простых, эффективных и безопасных препаратов, к более мощным средствам и комбинированному лечению в зависимости от интенсивности боли и основного ее патогенетического механизма. При этом он подчеркивает, что универсальным патофизиологическим эквивалентом хронической боли в животе служит спазм гладких мышц стенки желудочно-кишечного тракта, пищевода, желчных и панкреатических протоков. Это объясняет особенности выбора препаратов при лечении боли слабой и средней интенсивности в виде спазмолитиков.

Так, поскольку гладкомышечный спазм является одной из основных составляющих абдоминальной боли, то его купирование становится особо актуальной задачей. К релаксантам гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта относятся: мероприятия, направленные на уменьшение стресса, антидепрессанты и анксиолитики, антагонисты серотониновых рецепторов, антагонисты холецистокинина, антагонисты каппа-опиатных агонистов, блокаторы кальциевых каналов, миотропные спазмолитики и М-холинолитики.

Ввиду того, что сократительная активность гладких мышц инициируется парасимпатической нервной системой и стимуляцией ацетилхолином М-холинорецепторов на клеточной мембране миоцита, то применение антихолинергических средств теоретически абсолютно обосновано. Антихолинергические средства, блокирующие мускариновые рецепторы постсинаптических мембран органов-мишеней, снижают внутриклеточную концентрацию ионов кальция, что приводит к расслаблению мышц. Возможно использование М-холиноблокаторов, таких как атропин, скополамин, платифиллин, пирензепин, метацин, гиосцина бутилбромид, прифиния бромид, однако они отличаются друг от друга, прежде всего селективностью действия. Высокая селективность и, следовательно, сведение к минимуму побочных эффектов - главное требование современной фармакологии к препаратам данной группы.

В желудочно-кишечном тракте находятся все пять видов М-холинорецепторов, а в нервно-мышечных синапсах выявлена преимущественно концентрация М₃- и М₄-холинорецепторов, которые тормозят передачу импульса на сокращение мышечного комплекса. В педиатрии особое значение имеет современный селективный для желудочно-кишечного тракта М₃-холиноблокатор - прифиния бромид. Он эффективно корректирует повышенную моторную активность желудочно-кишечного тракта, поскольку способствует нормализации перистальтики и опорожнению желудка, снижает тонус гладкой мускулатуры и умеренно угнетает секрецию соляной кислоты.

Таким образом, абдоминальные боли у детей обусловлены самыми различными этиологическими факторами и патофизиологическими механизмами. Любая жалоба ребенка на боль в животе требует внимательного к себе отношения. Правильная и быстрая трактовка абдоминальной боли – ответственная задача врача, поскольку это может быть связано с необходимостью проведения экстренных мероприятий. Данная проблема нередко носит мультидисциплинарный характер и требует согласованной работы врача-педиатра или семейного врача, детского гастроэнтеролога, детского хирурга, детского психолога, других специалистов.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ДИСФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.В.Николаева

Харьковский национальный медицинский университет

Поджелудочная железа (ПЖ) — орган, в древние времена окружённый мифами и суевериями. Теперь невозможно выяснить, когда и кто впервые обнаружил эту железу, обладающую поистине огромными возможностями. Одно из первых упоминаний о ПЖ обнаружено в Талмуде, где она названа “пальцем бога”. “Pancreas” (по-гречески – поджелудочная железа) состоит из слов “pan”, что значит весь, и “creas” – мясо (по цвету и консистенции она напоминает сырое мясо). Древние считали её очень важным органом, но не понимали, зачем этот орган нужен. Лишь со временем было установлено её функциональное значение. ПЖ – одна из наиболее крупных желез желудочно-кишечного тракта – состоит из 5 частей – головки, крючковидного отростка, шейки, тела и хвоста. К рождению ПЖ окончательно не сформирована. В постнатальном периоде особенно быстро развивается её ацинарная часть. В первые 2 месяца жизни рост ПЖ замедлен, затем ускоряется, в связи с чем первоначальная масса органа к 6 месяцам удваивается; к 1-му году жизни увеличивается почти в 4 раза, а к 2-2,5 годам – в 6-7 раз, достигая 20 г. Такой интенсивный рост ПЖ у детей 6 мес – 2,5 лет обусловлен усилением функции ПЖ в связи с изменением пищевого режима. После 2-2,5-летнего возраста наступает период замедленного роста ПЖ. К 10-12 годам масса органа составляет 30 г (увеличивается почти в 10 раз), после чего в течение последующих 10-12 лет она постепенно возрастает, достигая максимальной своей величины. Железа имеет характерное строение, определенное её функцией как экзо- и эндосекреторного органа. ПЖ состоит преимущественно из экзокринной ткани; 75-90% клеточной массы железы составляют ациноциты – ацинозные или ацинарные клетки. Ациноциты синтезируют и выделяют в полость ацинуса белковый секрет, 98% которого составляют ферменты. Эндокринная часть ПЖ состоит из небольших островковых клеток, известных как островки Лангерганса. Они отделены от ацинусов экзокринной части железы прослойками соединительной ткани. У новорождённого клетки островков Лангерганса составляют приблизительно 3,5% объема ПЖ. Число клеточной массы островков Лангерганса особенно интенсивно увеличивается в первые 3 года жизни. Выделяют 6 типов эндокринных клеток: α (секретируют *глюкагон*), β (секретируют *инсулин*), D (секретируют *соматостатин*), G (секретируют *гастрин*), F (вырабатывают панкреатический полипептид – антагонист холецистокинина), E (функция не выяснена).

ПЖ относится к той части органов пищеварительной системы, которая имеет выраженные рефлекторный, гормональный и паракринный

механизмы регуляции. Иннервация органа сложно организована по схеме таковой всего ЖКТ: внешняя (экстраорганная) и собственная (интраорганная). Первая реализуется парасимпатической и симпатической частями вегетативной нервной системы (ВНС), вторая – метасимпатической ее частью. Блуждающие нервы содержат парасимпатические эфференты, выделяющие в роли нейротрансмиттера ацетилхолин. Чревные симпатические эфференты используют как нейротрансмиттер норадреналин. Пептидергические нейроны в качестве нейротрансмиттеров используют вазоактивный интестинальный пептид, энкефалин, вещество Р, гастрин-рилизинг-пептид, нейротензин, нейропептид Y, пептид гистидин-изолейцин, кальцитонин-ген-рилизингпептид, галанин, оксид азота. Экзокринная функция ПЖ состоит в выделении пищеварительных ферментов (экболическая) и жидкости, богатой электролитами (гидрокинетическая). Экболическая функция осуществляется ацинарными клетками, а гидрокинетическая – centroacinarными клетками и эпителиальными клетками протоков (дуктальными).

Основной путь регуляции внешнесекреторной функции ПЖ – гуморальный. Стимуляторы и ингибиторы секреции ПЖ представлены в табл. 1.

Таблица 1

Стимуляторы и ингибиторы секреции ПЖ (по Г.Ф.Коротько, 1999)

Кл етк и	Стимуляторы	Ингибиторы
Аци нар ные	Холецистокинин	Глюкагон
	Ацетилхолин	Соматостатин
	Бомбезин (GRP)	Субстанция Р
	Секретин	Энкефалин
	Инсулин	Кальцитонин, кальцитонин-ген-рилизингпептид (CGRP),
	Оксид азота (NO)	Желудочный ингибирующий пептид (GIP)
	Серотонин	Панкреатический полипептид (PP)
	Вазоактивный интестинальный пептид (VIP)	Кортикотропин
	Пептид гистидин-изолейцин (PGI)	Пептид YY
	Норадреналин (β -рецепторы)	Норадреналин (α -рецепторы)
кта льн	Секретин	Субстанция Р
	Вазоактивный интестинальный	Адреналин (?)

	пептид (VIP)	
	Ацетилхолин	Соматостатин
	Нейротензин	Простагландины (E)
	Бомбезин (GRP)	Кортикотропин
	Пептид гистидин-изолейцин (PGI)	Пептид УУ
	Карбахол	Панкреатический полипептид (PP)
	L-DOPA	Кальцитонин
		Глюкагон
		Вазопрессин

Гуморальный путь регуляции внешнесекреторной функции ПЖ осуществляется главным образом интестинальными гормонами – секретин и холецистокинин-панкреозимином (ХК-ПЗ). Они синтезируются слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки (ДПК) под влиянием поступающего в её просвет химуса. Причем, продукция секретина связана, в основном, с контактом слизистой ДПК с поступающей из желудка *соляной кислотой*. Секретин, в свою очередь, стимулирует выработку протоковыми клетками жидкости и бикарбонатов, т.е. регулирует гидрокинетическую функцию ПЖ. Образование ХК-ПЗ происходит под влиянием продуктов *гидролиза белков, жиров, углеводов, солей жёлчны хкислот*; ХК-ПЗ стимулирует выработку пищеварительных ферментов ацинарными клетками. Нарушения секреторной активности ПЖ могут возникать при избыточном или недостаточном влиянии на неё стимуляторов и ингибиторов секреторной активности ацинарных и дуктальных клеток (рис. 1).

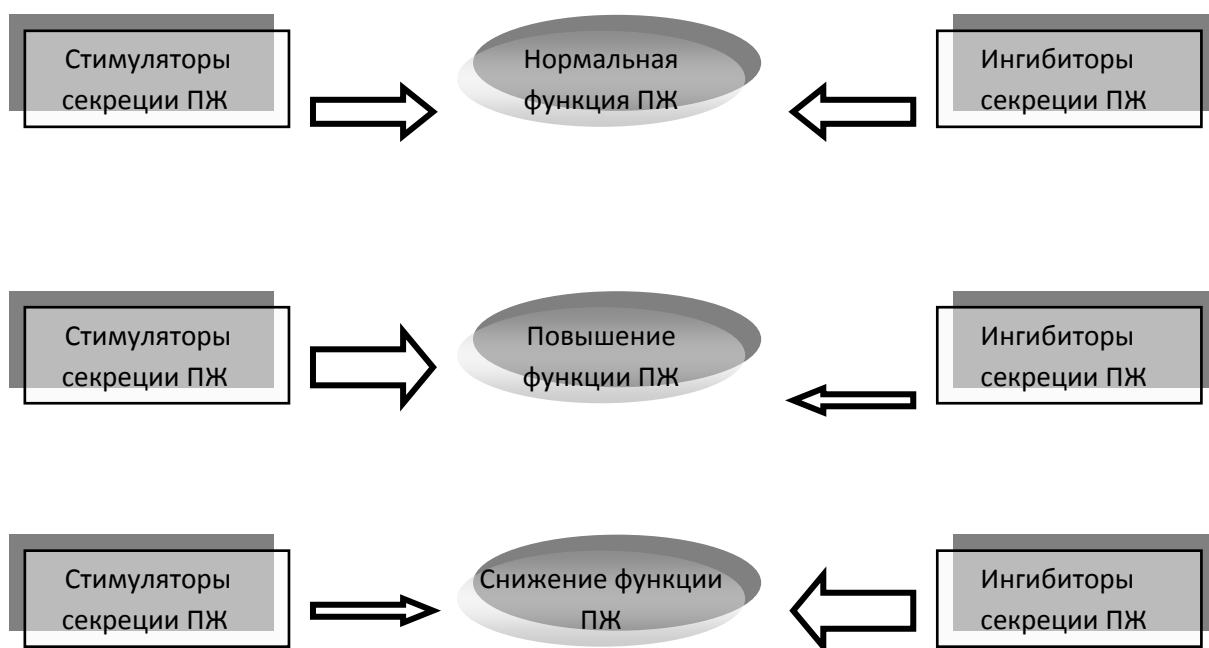


Рис.1. Изменения функции ПЖ в зависимости от доминирующего влияния ингибиторов и стимуляторов секреции

ПЖ синтезирует белок со скоростью, недоступной другим органам, за исключением лактирующей молочной железы. Примерно 90% секреторного белка продуцируется ацинозными клетками и является белком ферментов. За час в расчёте на сухое вещество синтезируется 20 мг ферментов или 10^7 молекул фермента синтезирует ациноцит в 1 мин. У человека в составе панкреатического секрета поступает в ДПК за сутки 6-20 г пищеварительных ферментов. Панкреатический секрет содержит ферменты, гидролизующие практически все макронутриенты, употребляемые человеком, – белки, липиды, углеводы, в том числе и те, которые не дублируются ферментативными активностями других секретов и энтероцитов. Ферменты ПЖ делятся на 4 группы:

1. Протеазы – трипсин, химотрипсин, карбоксипептидаза, аминопептидаза, коллагеназа, эластаза, калликреин.
2. Липазы – липаза, фосфолипазы (A_1 , A_2 , В), холестеролэстераза.
3. Карбоангидразы – амилаза, мальтаза, лактаза.
4. Нуклеазы – РНК-аза, ДНК-аза.

ПЖ человека в сутки выделяет 1,5-2,5 литра секрета. Количество его в большой мере связано с приёмом, количеством и видом пищи. Существует 3 контура саморегуляции ПЖ. Первый контур (наиболее

важен) – дуоденопанкреатический, функционирующий по принципу обратной связи: введение в ДПК ферментов и/или гидрокарбонатов приводит к подавлению их продукции. Этот процесс носит селективный характер – подавляется продукция того фермента, который введен в ДПК. Трипсин, кроме того, инактивирует холецистокинин-рилизинг фактор, в результате чего снижается продукция всех ферментов ПЖ. Второй контур саморегуляции ПЖ – гематоацинарный. Он состоит в снижении продукции ферментов при повышении их содержания в крови. Третий контур – дуктально-гlandулярный: при повышении давления в протоковой системе ПЖ выше 10-15 см вод.ст. секреция органа тормозится.

Между эндо- и экзокринной функциями ПЖ существует тесная связь. Так, трипсин влияет на синтез инсулина и глюкагона. На внешнюю секрецию влияют уровень глюкозы крови, инсулин, соматостатин, панкреатический полипептид. Инсулин обеспечивает поступление аминокислот и глюкозы в ацинусы.

Функциональные нарушения ПЖ – состояния, сопровождающиеся изменениями панкреатической секреции при отсутствии морфологических изменений.

В настоящее время нет общепринятого термина, обозначающего функциональные нарушения ПЖ. При диагностике панкреатической дисфункции обычно используются термины: «панкреатопатия», «диспанкреатизм», «гипопанкреатизм». По нашему мнению наиболее приемлемым термином является «панкреатопатия», поскольку остальные термины отражают не сущность патологии ПЖ (функциональные нарушения), а *характер* панкреатической дисфункции (диспанкреатизм, гипопанкреатизм), которая может наблюдаться и при органической патологии ПЖ (панкреатите). В МКБ-10 не предусмотрена отдельная рубрика «Функциональные нарушения ПЖ», однако имеется рубрика «Другие уточненные болезни поджелудочной железы» (шифр K86.8), к которым может быть отнесена «панкреатопатия».

Для обозначения типа панкреатической дисфункции при панкреатопатии целесообразно использовать термины «гиперпанкреатизм» (увеличение объема секрета, синтеза бикарбонатов и ферментов), «гипопанкреатизм» (снижение секреторной активности ПЖ) и «диспанкреатизм» (нарушения выработки одних ферментов при нормальном или повышенном уровне других). Таким образом, структура диагноза может быть следующей: 1) панкреатопатия (гиперпанкреатизм),

- 2) панкреатопатия (диспанкреатизм), 3) панкреатопатия (гипопанкреатизм).

Этиология

Основные причины нарушения функции ПЖ:

- погрешность в диете (переедание, употребление жирной, острой пищи и пищи, содержащей большое количество экстрактивных веществ);
- употребление алкоголя; курение;
- хроническая гастродуоденальная патология (гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки);
- интрагастральная гиперацидность при функциональной патологии желудка;
- заболевания гепатобилиарной системы (хронический холецистохолангит, дискинезия жёлчевыводящих путей, гепатит, цирроз);
- заболевания кишечника (энтериты, колиты);
- дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС).

Патогенез

Чрезмерная пищевая нагрузка приводит к выраженной стимуляции внешнесекреторной функции ПЖ, требующей от неё больше того, на что она способна. Это приводит к дискоординации продукции ферментов. Такая дисфункция ПЖ часто сочетается с функциональной диспепсией. Частое употребление жирной пищи приводит к чрезмерной продукции ХК-ПЗ и, следовательно, ферментов ПЖ, особенно липолитических, при прежнем объёме секрета. Алкоголь (этанол) 1) вызывает спазм сфинктера Одди, в результате чего возникает внутрипротоковая гипертензия, 2) нарушает синтез фосфолипидов клеточных мембран, вызывая повышение их проницаемости для ферментов, 3) угнетает биоэнергетические процессы в клетках, уменьшая их устойчивость к повреждающим влияниям, 4) увеличивает продукцию гастрина и ХК-ПЗ, что приводит к повышению синтеза панкреатических ферментов. При заболеваниях ДПК (гастродуоденит, язвенная болезнь ДПК), как правило, развивается отёк фатерова соска (папиллит), вследствие которого затрудняется отток секрета ПЖ. Следствием папиллита может быть спазм, а затем и недостаточность сфинктера Одди. Кроме того, нередко нарушается моторно-эвакуаторная функция ДПК, развивается синдром дуоденостаза (хронической дуоденальной недостаточности), повышается давление в просвете ДПК. Это также ухудшает условия оттока из протока ПЖ и повышает риск дуоденопанкреатического рефлюкса. У большинства больных с хронической гастродуоденальной патологией имеет место высокая кислотообразующая функция желудка. Чрезмерная стимуляция хлористоводородной кислотой продукции секретина приводит к

повышению гидрокинетической функции ПЖ с увеличением объёма её секрета. При нарушении оттока секрета нарастание его объёма способствует значительному повышению давления в протоках ПЖ. Такой же механизм дисфункции ПЖ имеется у больных с функциональной патологией желудка с повышенной кислотообразующей функцией, особенно при её сочетании с дискинезией жёлчевыводящих путей. Гипопанкреатизм вплоть до «панкреатической ахилии» наблюдается чаще всего при хронических атрофических гастритах с секреторной недостаточностью и атрофических дуоденитах вследствие снижения выработки слизистой оболочкой ДПК секретина и ХК-ПЗ. Причем, в начале заболевания экзокринная функция ПЖ компенсаторно повышается, а затем постепенно снижается. В последние годы рассматривается вопрос о значении инфекции *Helicobacter pylori* (Hр) в этиологии и патогенезе патологии ПЖ. Доказано ингибирующее влияние вакуолизирующего токсина Hр на экзокринную секрецию ПЖ. Кроме того, аммоний, образующийся в процессе жизнедеятельности Hр, всасываясь в кровь, прямо действует на ацинарные клетки, нарушая их функционирование.

Заболевания желчных путей являются причиной 60-70% вторичных панкреатитов. Нарушение функции ПЖ связано с тем, что общий жёлчный и вирсунгов протоки часто сливаются и открываются общим отверстием в области фатерова соска. При воспалительном процессе в жёлчных путях или дискинезии сфинктера Одди, давление в жёлчных путях становится выше, чем в панкреатическом протоке, что способствует нарушению оттока панкреатического сока и забросу жёлчи в вирсунгов проток. Гипертонус сфинктера Одди приводит к протоковой гипертензии, а недостаточность – к дуодено-панкреатическому рефлюксу и внутриорганной активации протеолитических ферментов энтерокиназой. Гипермоторная дискинезия жёлчного пузыря может вызывать гиперпанкреатизм, так как жёлчные кислоты являются мощным стимулятором внешнесекреторной функции ПЖ, в частности, продукции ферментов. Дисфункция ПЖ при энтеритах и колитах обычно связана с повышением давления в просвете кишечника, с ухудшением условий оттока секрета ПЖ или с нарушением продукции секретина и ХК-ПЗ. Нарушения экзокринной функции ПЖ при дисфункции ВНС обусловлены в первую очередь влиянием на секреторную активность органов гастродуоденальной зоны парасимпатической иннервации. При повышении активности парасимпатического отдела ВНС происходит повышенное выделение ацетилхолина – нейромедиатора холинергических нервных волокон парасимпатической нервной системы. Наиболее значимыми эффектами ацетилхолина, имеющими значение в патогенезе панкреатической дисфункции, являются следующие: 1) стимуляция секреторной активности ацинарных клеток ПЖ, продуцирующих ферменты, 2) стимуляция кислотообразующей активности желудка (ацетилхолин активирует выработку обкладочными клетками соляной

кислоты, выработку G-клетками желудка гастрина и β -клетками ПЖ инсулина, которые, в свою очередь, стимулируют активность обкладочных клеток), в результате чего происходит закисление содержимого ДПК, приводящее к активации выработки секретина; 3) снижение тонуса сфинктеров и повышение двигательной активности органов гастродуоденальной зоны, что способствует возникновению рефлюксов (дуоденогастрального, дуоденопанкреатического), способствующих повышению интрадуктального давления в ПЖ и нарушению оттока панкреатического секрета. Таким образом, несмотря на многообразие причин панкреатической дисфункции, её патогенез сводится к повышению ферментообразования ацинарными клетками и секретообразования дуктальными клетками (повышение экзокринной функции ПЖ), увеличению внутрипротокового давления вследствие нарушения оттока панкреатического секрета. Это приводит к повышению уровня ферментов ПЖ в крови (феномен «уклонения» ферментов в кровь) – гиперпанкреатизму. При длительном воздействии неблагоприятных факторов на ПЖ постепенно происходит угнетение панкреатической секреции (диспанкреатизм, гипопанкреатизм), начинаются прогрессирующие процессы атрофии паренхимы и склероза ПЖ, т.е. развивается панкреатит. Таким образом, длительно сохраняющиеся функциональные нарушения ПЖ могут приводить к возникновению её органической патологии.

Диагностика и дифференциальная диагностика дисфункции ПЖ.

Вопросы диагностики патологии ПЖ относятся к наиболее сложному разделу гастроэнтерологии. Это обусловлено топографическими особенностями расположения железы в непосредственной близости со многими другими органами, глубоким её залеганием и большими резервными возможностями, способствующими тому, что не только незначительные повреждения железы, но и нередко даже обширные поражения проявляются слабо выраженными клиническими симптомами. Однако при внимательном опросе и физическом исследовании больного всегда удастся обнаружить ряд важных признаков, которые облегчают распознавание болезни.

Клиника

Заболевания ПЖ сопровождаются рядом жалоб, которые, не являясь патогномоничными, могут быть довольно демонстративны и, выявленные в определенных сочетаниях, могут наводить на мысль о патологии ПЖ.

Нарушения функционального состояния ПЖ клинически могут не манифестироваться или проявляться незначительно выраженной клинической симптоматикой. Наиболее часто у больных отмечаются:

- снижение аппетита,
- тошнота,
- кратковременная боль в левом подреберье и околопупочной области,

- ощущение дискомфорта в эпи-, мезогастрии,
- послабление стула.

Кроме того, у больных в течение непродолжительного времени могут выявляться болевые точки в проекционных панкреатических зонах (болезненность в точке Мейо-Робсона, в зоне Шоффара, в точке Дежардена). Указанные симптомы могут наблюдаться у больных при всех вариантах панкреатопатии (гипер-, дис- и гипопанкреатизме), однако несколько чаще – при гипопанкреатизме. Нередки проявления астено-вегетативного синдрома (эмоциональная лабильность, повышенная утомляемость, цефалгии, головокружение, метеочувствительность и др).

Поскольку панкреатопатия, как правило, развивается вторично на фоне патологии гастродуоденальной зоны и желчевыделительной системы, клиническую картину заболевания определяют проявления этой патологии, что затрудняет клиническую диагностику функциональных нарушений ПЖ. В такой ситуации важную роль в диагностике дисфункции ПЖ имеют параклинические методы исследования, которые позволяют провести дифференциальный диагноз с панкреатитом и установить вариант панкреатопатии (гиперпанкреатизм, диспанкреатизм, гипопанкреатизм).

Лабораторные методы исследования ПЖ

О сложности диагностики заболеваний ПЖ свидетельствует огромное число лабораторных тестов (около 200), не говоря уже об инструментальных методах. Ежегодно разрабатываются все новые и новые способы диагностики заболеваний ПЖ, что объясняется неудовлетворенностью практических врачей уже существующими методами.

1. Методы исследования содержания (активности) ферментов ПЖ в крови и моче:

- α -амилаза крови и мочи, панкреатическая изоамилаза;
- липаза в сыворотке крови, фосфолипаза A₂, холестеролэстераза;
- трипсин в сыворотке крови, эластаза-1 в крови, эластаза полиморфноядерных лейкоцитов;
- карбоксипептидазы A и B;
- дегидрогеназы;
- нуклеиназы;
- глутатион-трансферазы;
- катепсины B, D и L;
- прекалликреин и калликреин;
- гмалуронат-эндоглюкозаминидаза.

Наибольшее значение в диагностике функционального состояния ПЖ имеют исследования органоспецифических ферментов в сыворотке крови и моче, которые являются тонким индикатором функциональной способности паренхимы органа. Энзимная диагностика используется для выявления феномена «уклонения» ферментов в кровь. Термин основан на том, что при росте активности ферментов в крови (моче), они, как правило, в меньшем количестве попадают в ДПК, т.е. «уклоняются» от обычного пути экскреции.

Наиболее распространенным диагностическим тестом является изучение уровня **амилазы (α -А) крови (мочи)**. Термин «диастаза» мочи устарел, в настоящее время не используется. Предложено более 200 методических приемов, однако в настоящее время в клинической биохимии α -А – единственный фермент, для которого не разработан не только референсный, но и оптимальный метод определения активности. Все способы делят на амилокластические, сахарогенные и хромогенные. Наиболее доступными для клинических лабораторий являются амилокластические методы и, в частности, унифицированный метод Каравея. Следует отметить, что уровень амилаземии и амилазурии не всегда информативен для диагностики функционального состояния ПЖ и дифференциальной диагностики с панкреатитом. Это обусловлено рядом обстоятельств:

1). Используемый в методике Каравея растворимый крахмал не является стандартным субстратом, не обладает постоянным составом, для полного растворения его необходимо нагревание до 100°C, что может вызвать неконтролируемые изменения состава субстрата.

2). Существуют противоречивые сведения о стабильности α -А: наряду с утверждением, что активность фермента стабильна при комнатной температуре в течение недели, имеются данные о снижении этой активности уже через несколько часов.

3). Невысокая чувствительность определения α -А крови и мочи связана с кратковременностью гиперамилаземии и гиперамилазурии при остром панкреатите и обострении хронического панкреатита. Так, по данным различных авторов, уровень α -А крови начинает повышаться через 2-12 часов от начала заболевания (обострения), достигает максимума через 20-30 часов, нормализуется через 2-4 суток при благоприятном течении заболевания. Содержание амилазы в моче начинает повышаться через 4-6 часов от начала обострения, а через 8-10 часов уже нормализуется.

4). Во время обострения хронического панкреатита активность α -А крови и мочи может оставаться в пределах нормальных величин, т.к. у таких больных подъем активности фермента происходит на фоне исходно низкого уровня, связанного с фиброзом паренхимы ПЖ.

5). α -А не является панкреатоспецифическим ферментом, возможно её повышение в биологических жидкостях от внепанкреатических причин: при перфорации язвы, завороте кишок, перитоните, заболеваниях печени,

холецистите, холангите, неспецифическом язвенном колите, паротите, почечной недостаточности, остром аппендиците и др.

6). Вследствие значительных запасов фермента в ацинарных клетках любое нарушение их целостности или малейшее затруднение оттока секрета ПЖ может привести к значительному «уклонению» амилазы в кровь.

Для повышения специфичности исследования активности амилазы крови рекомендуется определять не суммарное содержание фермента, а **панкреатическую изоамилазу**. У здоровых людей она составляет 40% общей сывороточной амилазы, а остальные 60% представлены слюнной изоамилазой. По скорости миграции к аноду выделяют 3 типа панкреатической изоамилазы P_1 , P_2 , P_3 . Наибольшее значение для диагностики панкреатитов имеет P_3 . Этот тип фермента в сыворотке крови здоровых людей не обнаруживается или не превышает 1% общей амилазы. Однако методики определения панкреатической изоамилазы и P_3 в крови сложны и малодоступны для практики.

Большое значение в диагностике функциональной активности ПЖ имеет определение активности **трипсина (Тр)** в сыворотке крови, так как этот фермент продуцируется только ацинарными клетками ПЖ, т.е. является панкреатоспецифичным. Таким образом, теоретически Тр сыворотки крови должен быть высокочувствительным и строго специфичным тестом для заболеваний ПЖ. Однако на практике достоверность исследований оказывается ниже из-за связывания активного Тр ингибиторами. Поступивший в сыворотку крови активный Тр немедленно связывается плазменными ингибиторами, основными из которых являются **α_1 -антитрипсин** и **α_2 -макроглобулин**. Поэтому одновременно с исследованием уровня Тр в сыворотке крови необходимо определять уровень плазменных ингибиторов, в частности α_1 -антитрипсина. Повышение уровня ингибиторов в крови чаще свидетельствует о мобилизации плазменной ингибиторной системы, что обуславливает псевдонормальные показатели трипсинемии. И напротив, низкое содержание плазменных ингибиторов обычно свидетельствует об их активном потреблении, уменьшении ёмкости или об истощении защитных механизмов при значительном функциональном напряжении ПЖ.

Наиболее достоверным методом определения уровня Тр крови является радиоиммунный. Уровень Тр крови считается одним из самых надёжных и специфичных диагностических тестов для оценки секреторной активности ПЖ. Для оценки активности выработки ПЖ протеолитических ферментов можно исследовать уровень **эластазы-1** и **эластазы полиморфноядерных лейкоцитов**. Активность этих ферментов в крови повышается при панкреатитах раньше, чем уровень других ферментов – на субклинической стадии и удерживается дольше. Особенно чувствительны радиоиммунный и иммуноферментный методы определения эластазы-1 в крови. Однако сведения о специфичности гиперэластаземии

противоречивы, большинство авторов отмечают, что она не соответствует степени деструкции ткани ПЖ. Важное диагностическое значение для оценки функционального состояния ПЖ имеет определение активности сывороточной **липазы**. Существует мнение, что определение липазы крови, предпочтительнее, чем других ферментов, т.к. она повышается чаще амилазы и трипсина. По другим сведениям определение липазы сыворотки крови не имеет каких-либо преимуществ перед исследованием Тр или панкреатической амилазы; все три фермента имеют одинаковую ценность в диагностике дисфункции ПЖ. Гиперлипаземия не является специфичной для заболеваний ПЖ, т.к. липаза синтезируется не только ацинарными клетками ПЖ, но и в желудке, кишечнике, головном мозге. Гиперлипаземия может наблюдаться у 60% больных заболеваниями гепатобилиарной системы, почечной недостаточности, некоторых вариантах дислипидемии и других непанкреатических заболеваниях. В настоящее время разработаны более чувствительные, чем биохимические, методики определения липазы – радиоиммунологический латекс-агглютинация, иммуноферментный способ. Однако указанные методы исследования в педиатрической практике не нашли широкого применения.

В последние годы большое значение в дифференциальной диагностике функциональных нарушений ПЖ и панкреатитов придаётся определению концентрации в крови и моче **фосфолипазы A₂**. Этот фермент тропен к липидам клеточных мембран, вызывает их повреждение. Результаты целого ряда исследований свидетельствуют о высокой чувствительности (до 100%) и специфичности (до 90%) для панкреатитов изучения содержания в крови 1 типа фосфолипазы A₂, который является панкреатоспецифическим. Данные литературы свидетельствуют о высокой диагностической ценности изучения активности и другого липолитического фермента - **холестеролэстеразы**, которая является панкреатоспецифической. Реже используют определение активности в крови других ферментов: карбоксипептидаз А и В и пептидов их активации, дегидрогеназ, нуклеаз, глутатион-трансферазы, катепсина В, D и L, прекалликреина и калликреина, гмалуронат-эндогликозаминидазы и др. Однако, методы изучения содержания этих ферментов в биологических жидкостях технически сложны, имеют высокую стоимость; диагностическая информативность этих тестов не оправдывает сложностей их выполнения. Таким образом, на сегодняшний день существует достаточно большое количество методик исследования органоспецифических ферментов в сыворотке крови, однако в настоящее время в клинической практике имеется реальная возможность определять уровень α -амилазы крови и мочи, трипсина и липазы. В зависимости от изменения уровня этих ферментов диагностируется гиперпанкреатизм, гипопанкреатизм или диспанкреатизм. Как отмечалось выше, уровень трипсинемии зависит не только от функциональной активности ПЖ, но и от уровня плазменных ингибиторов трипсина. Поэтому изолированное

определение трипсина без оценки активности плазменной ингибиторной системы может привести к ошибочной трактовке состояния протеолитической функции ПЖ. Для объективизации последней необходимо исследовать уровень α_1 -антитрипсина – одного из основных плазменных ингибиторов трипсина и других протеаз. Он синтезируется в шероховатой эндоплазматической сети печени и составляет 80-90% всех α_1 -глобулинов сыворотки. Для оценки активности выработки протеолитических ферментов ПЖ оценивают соотношение уровней трипсина и α_1 -антитрипсина в сыворотке крови больных:

- ✓ Сочетание гипертрипсинемии с повышенным уровнем α_1 -антитрипсина свидетельствует о мобилизации плазменной ингибиторной системы, обусловленной гипертрипсинемией вследствие повышения протеолитической активности ПЖ (повышенная компенсированная протеолитическая активность ПЖ).
- ✓ Гипертрипсинемия в сочетании со сниженным или нормальным уровнем α_1 -антитрипсина отражают активное потребление плазменных ингибиторов, возможно, истощение защитных механизмов. Это является свидетельством, с одной стороны, повышения протеолитической активности ПЖ и, с другой стороны, значительной длительности гипертрипсинемии, обусловившей истощение содержания α_1 -антитрипсина (повышенная некомпенсированная протеолитическая активность ПЖ) или исходной несостоятельности плазменной ингибиторной системы. Учитывая возможность первичного дефицита α_1 -антитрипсина, который может быть фактором риска развития хронического панкреатита, такие больные нуждаются в динамическом исследовании.
- ✓ У больных может быть сниженный уровень трипсина в сочетании с повышением содержания α_1 -антитрипсина. Если оценивать протеолитическую активность ПЖ только по уровню трипсина, то вывод относительно её снижения очевиден. Однако высокий уровень α_1 -антитрипсина показывает, что такое заключение ошибочно. В данной ситуации имеет место псевдонизкий уровень трипсина вследствие активации плазменной ингибиторной системы в ответ на повышение выработки ПЖ протеолитических ферментов (повышенная гиперкомпенсированная (псевдосниженная) протеолитическая активность ПЖ).
- ✓ Низкий уровень трипсина в сочетании с низким или нормальным содержанием α_1 -антитрипсина дает основания сделать заключение об истинном снижении протеолитической функции ПЖ у этих пациентов и необходимости решения вопроса о проведении заместительной ферментотерапии.

- ✓ Возможно сочетание нормального уровня трипсина с повышенным уровнем α_1 -антитрипсина. В такой ситуации нормальный уровень трипсина на самом деле является псевдонормальным и обусловлен он не нормальной протеолитической активностью ПЖ, а мобилизацией плазменной ингибиторной системы, свидетельствующей о повышении ее протеолитической активности (повышенная гиперкомпенсированная (псевдонормальная) протеолитическая активность ПЖ).
- ✓ Нормальный уровень трипсина при нормальном или умеренном снижении содержания α_1 -антитрипсина отражают нормальную протеолитическую активность ПЖ.

По нашим данным результат оценки протеолитической активности ПЖ существенно отличается в зависимости от метода её оценки (рис.2).

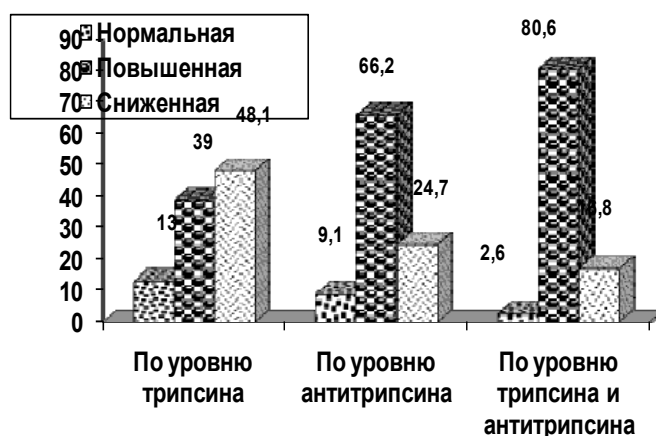


Рис.2. Сравнительная оценка протеолитической активности ПЖ по уровню трипсина и α_1 -антитрипсина.

Характеристика протеолитической активности ПЖ только на основании уровня трипсина или α_1 -антитрипсина в плазме крови может быть ошибочной и привести к необоснованному использованию лекарственных средств в комплексной терапии больных. Таким образом, в зависимости от уровня ферментемии у больных диагностируются три варианта экзокринной дисфункции ПЖ при панкреатопатии:

- гиперпанкреатизм – повышение протеолитической активности + гиперлипаземия + гиперамилаземия,
- гипопанкреатизм – снижение протеолитической активности + гиполипаземия + гипоамилаземия,

- диспанкреатизм – разнонаправленность изменений протеолитической, липолитической и амилалитической активности ПЖ.

По нашим данным наиболее часто встречающимся вариантом панкреатопатии у детей с хронической патологией гастродуоденальной зоны является диспанкреатизм (69,5%); гиперпанкреатизм имеет место у 24,8%, гипопанкреатизм – у 5,7%.

2. Исследование дуоденального содержимого.

Для оценки внешнесекреторной функции ПЖ исследуется содержание панкреатических ферментов (активность амилазы, липазы, трипсина, бикарбонатную щёлочность, объём панкреатической секреции) в дуоденальном содержимом, полученном с помощью двухканального зонда до и после стимуляции деятельности ПЖ. В качестве стимуляторов можно использовать соляную кислоту, секретин, панкреозимин, растительное масло и др. Однако использование зондовых методов исследования функции ПЖ у детей ограничено из-за трудоёмкости их проведения. Поступление панкреатического секрета в ДПК зависит от давления в системе протоков ПЖ, тонуса сфинктера Одди и мышечного слоя ДПК. Рвота и тошнота, вызываемые зондом, могут изменить функцию ПЖ и подвижность тонкой кишки. Идеальное положение зонда трудно найти из-за анатомического многообразия структуры ДПК. Кроме того, введение зонда как механического раздражителя слизистой оболочки ДПК не во всех случаях патологии ПЖ оправдано.

3. Беззондовые методы выявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ

Из беззондовых методов выявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ в педиатрической практике наиболее часто используется **копроскопическое исследование**. При функциональной недостаточности ПЖ нарушаются процессы расщепления и всасывания пищевых веществ в кишечнике, что отражается на внешнем виде испражнений: каловые массы приобретают серый, салыный вид и зловонный запах, их количество увеличивается. Микроскопическое исследование выявляет повышение содержания нейтрального жира (стеаторея), резкое изменение количества жирных кислот. Проявлением экзокринной панкреатической недостаточности может быть большое количество мышечных волокон с сохраненной поперечной исчерченностью (креаторея). В норме в испражнениях мышечных волокон очень мало, и они в результате ферментативного гидролиза теряют поперечную исчерченность. Наличие в кале большого количества крахмальных зёрен (амилорея) в меньшей степени, чем стеаторея и креаторея, свидетельствуют о поражении ПЖ, так как с большим

постоянством встречается при энтеритах, дискинезиях желудочно-кишечного тракта. И, наоборот, при выраженных явлениях экзокринной панкреатической недостаточности амилаорея может отсутствовать в результате компенсаторного расщепления углеводов преимущественно амилазой кишечного сока. Однако, вследствие больших резервных возможностей ПЖ длительная и упорная стеато-, креато- и амилаорея появляются только при тяжёлой экзокринной недостаточности органа при органической патологии ПЖ, когда функционируют лишь 5-10% ацинарных клеток от их количества у здоровых. При функциональной дисфункции ПЖ изменения в копрограмме, как правило, выражены умеренно, недлительны, нестойки и ликвидируются по мере улучшения состояния больных на фоне лечения основной патологии пищеварительной системы.

По нашим данным умеренно выраженные и нестойкие изменения в копрограмме имеются у 70,5% больных с гиперпанкреатизмом, у 86,5% больных с диспанкреатизмом и у 100% больных с гипопанкреатизмом. Стеаторея и креаторея наблюдается 54,1% с дисфункцией ПЖ, амилаорея – у 31%, наличие переваримой клетчатки – у 36,5%.

4. Исследование энзимов в кале.

Длительное время единственным энзимом, определяемым в кале, был химотрипсин, поскольку остальные оказались недостаточно стабильными во время пассажа по кишке. Определение **активности химотрипсина в кале** используется как для диагностики тяжелой панкреатической недостаточности, так и для оценки эффективности заместительной ферментной терапии. В последние годы для оценки панкреатической секреции применяется определение в кале **панкреатической эластазы-1** с использованием моноклональных антител. Этот фермент обладает высокой стабильностью во время интестинального пассажа. На уровень эластазы-1 не влияет одновременный приём препаратов панкреатических ферментов. Диагностическая чувствительность и специфичность теста выше, чем таковые при определении активности химотрипсина. Кроме того, корреляция активности эластазы-1 в фекалиях с активностью дуоденальных энзимов более тесная, чем с активностью химотрипсина фекалий. Оба эти теста наиболее точны для определения тяжёлого течения хронического панкреатита, однако они не обладают достаточной чувствительностью в диагностике ранних стадий панкреатита и панкреатопатии.

5. Исследование эндокринной функции ПЖ.

Нарушение эндокринной функции ПЖ является неспецифичным для панкреатитов и других заболеваний экзокринной ткани органа, поэтому её исследование носит вспомогательный характер в диагностике.

Оценивается содержание в крови **панкреатического полипептида, инсулина, С-пептида, глюкагона, соматостатина**. В основном изменения этих тестов характерны для тяжёлого течения панкреатита. При невозможности проведения радиоиммунного анализа для изучения эндокринной функции ПЖ целесообразно использовать пробу Штауба-Трауготта – определение уровня глюкозы в сыворотке крови после двойной нагрузки глюкозой.

Инструментальные методы исследования ПЖ

1. Ультразвуковое исследование (УЗИ).

УЗИ является наиболее доступным методом диагностики в панкреатологии, распространенным в клинической практике. По данным различных авторов, чувствительность традиционного УЗИ при заболеваниях ПЖ составляет 37-94%, а специфичность – 48-100%. Более точную оценку структурных изменений ПЖ можно получить на основании данных **эндосонографии**. При УЗИ определяются размеры ПЖ и степень эхогенности паренхимы. В норме толщина головки ПЖ у детей колеблется от 8 до 18 мм, тела – от 5 до 15 мм и хвоста – от 5 до 16 мм. При дисфункции ПЖ могут наблюдаться незначительное локальное увеличение головки, тела или хвоста, нечёткость контуров, расширение протоков, умеренное усиление эхогенности органа. Для хронического панкреатита характерны неровные контуры железы, неомогенное усиление эхогенности, признаки фиброза, очаги обызвествления. По нашим данным изменение ПЖ при УЗИ наблюдаются у 87,6% больных с панкреатопатией. Наиболее часто имеет место утолщение хвоста ПЖ (27,6%), умеренное повышение эхогенности (47,6%), зернистость паренхимы (71,4%), расширение протоков (69,5%), уплотнение стенок протоков (25,7%). Указанные изменения нестойкие, исчезают на фоне терапии основного заболевания.

2. Компьютерная томография.

Компьютерная томография используется для уточнения диагноза хронического панкреатита (чувствительность метода около 90%, специфичность 85%). Она дополняет и уточняет результаты УЗИ, позволяя выявить изменения размеров и контуров ПЖ, наличия очагов обызвествления и некроза, расширение панкреатического протока, псевдокисты и кисты, что ставит этот метод в ряд наиболее информативных при диагностике заболеваний ПЖ.

3. Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография.

Наиболее информативный метод исследования ПЖ («золотой стандарт» в диагностике хронического панкреатита). Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография, позволяет выявить стеноз протока

и определить локализацию обструкции, обнаружить структурные изменения мелких протоков, внутрипротоковые кальцинаты и белковые пробки. В связи со сложностью исследования разработаны четкие показания к проведению исследования: хронический панкреатит с выраженным болевым синдромом и повторными обострениями; вторичный панкреатит, развившийся на фоне калькулёзного холецистита; рецидивирующая желтуха неясной этиологии; боль в верхних отделах брюшной полости, появившаяся после травмы живота; дуоденостаз с расширением петли ДПК на рентгенограмме.

4. Термографические методы исследования (дистанционная и контактная жидкокристаллическая термография).

Термографические методы исследования могут использоваться на догоспитальном этапе в качестве скрининг-метода. При хроническом панкреатите регистрируются очаги патологической гипертермии в левом подреберье, над пупком, в среднеэпигастральной области, а иногда и в правом подреберье, чаще неоднородной структуры, неопределенной формы. Результаты термографического исследования с учётом клинических данных позволяют установить предварительный диагноз и наметить план исследования с использованием более сложных диагностических методов. Таким образом, диагностика функциональной патологии ПЖ (панкреатопатии) должна проводиться на основании комплексной оценки состояния её функциональной активности и исключения органической патологии ПЖ, в первую очередь, панкреатита. Алгоритм дифференциальной диагностики вариантов экзокринной дисфункции ПЖ при функциональной патологии (панкреатопатии) и панкреатитах представлен на рисунке 3.

Принципы терапии дисфункции ПЖ. Поскольку функциональные нарушения ПЖ возникают вторично, в основе их коррекции лежат мероприятия, направленные на устранение первопричины их развития: диетическое питание, лечение основного заболевания пищеварительного тракта (функциональной и органической патологии желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы), коррекция нарушений вегетативного гомеостаза (рис.4). Очень большое значение при лечении детей с дисфункцией ПЖ имеет диетическое питание. Основная цель диетотерапии – подавление внешнесекреторной функции ПЖ, что достигается химическим, механическим и термическим щажением. Для химического щажения ограничивают стимуляторы панкреатической секреции: соль до 8-10 г в сутки, жиры до 40-60 г в сутки (за счёт уменьшения количества животных жиров и использования хорошо усваиваемых растительных, не вызывающих значительного усиления секреции ПЖ), исключают консервы, бульоны, экстрактивные вещества, пряности, специи, жареную, тушеную, копчёную пищу, ржаной хлеб, свежее испечённые продукты, изделия из сдобного теста лук, чеснок, кофе,

холодные напитки, мороженое. Диета должна быть с физиологическим содержанием белка от 80 до 100 г в сутки (нежирные сорта рыбы и мяса (курица, говядина, кролик), белковый омлет, нежирный творог) и углеводов до 250-300 г в сутки (сухари из пшеничного хлеба, отварной картофель, кисели, каши (гречневая, овсяная), вегетарианские супы).

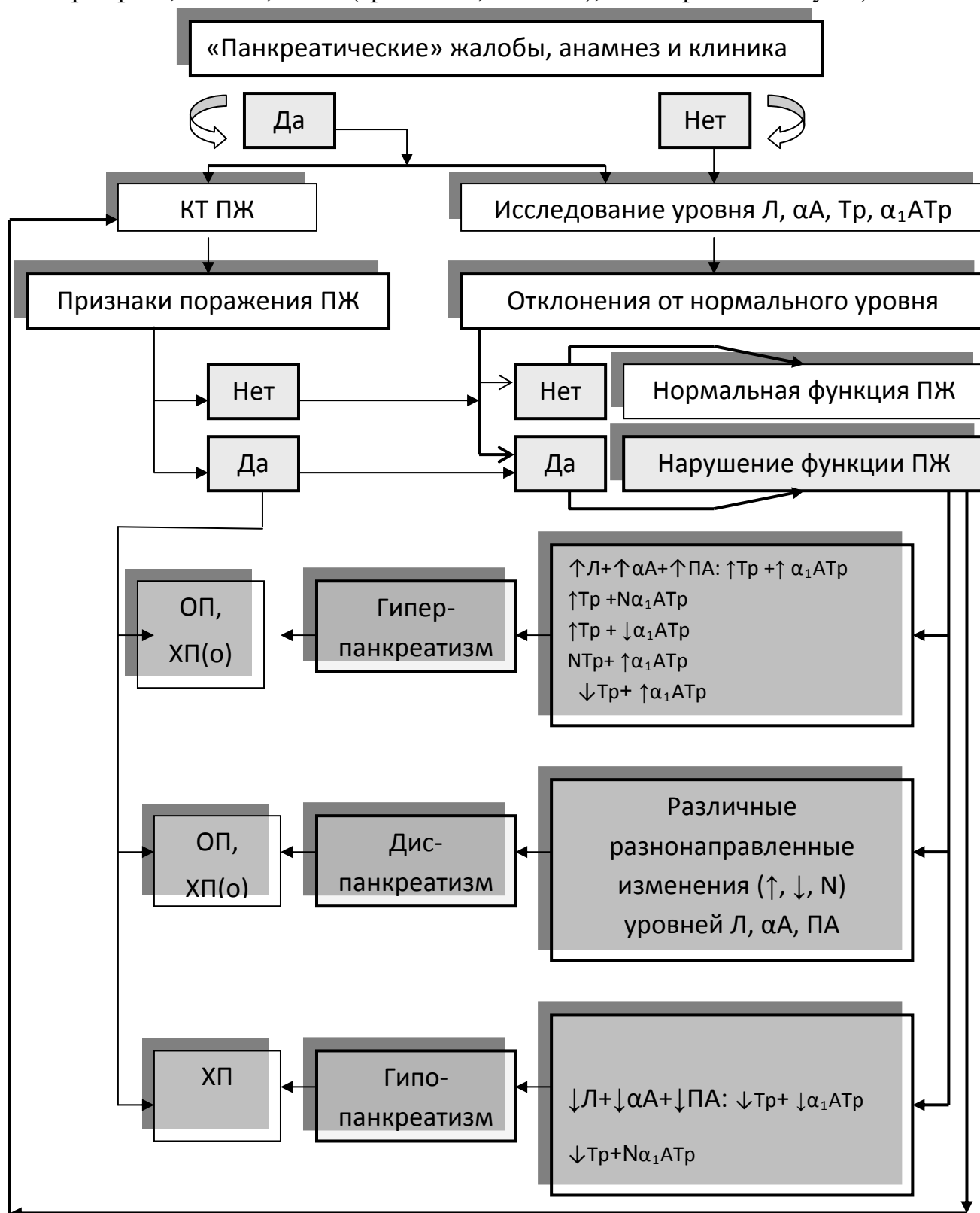


Рис. 3. Алгоритм дифференциальной диагностики вариантов экзокринной

дисфункции ПЖ при функциональной патологии

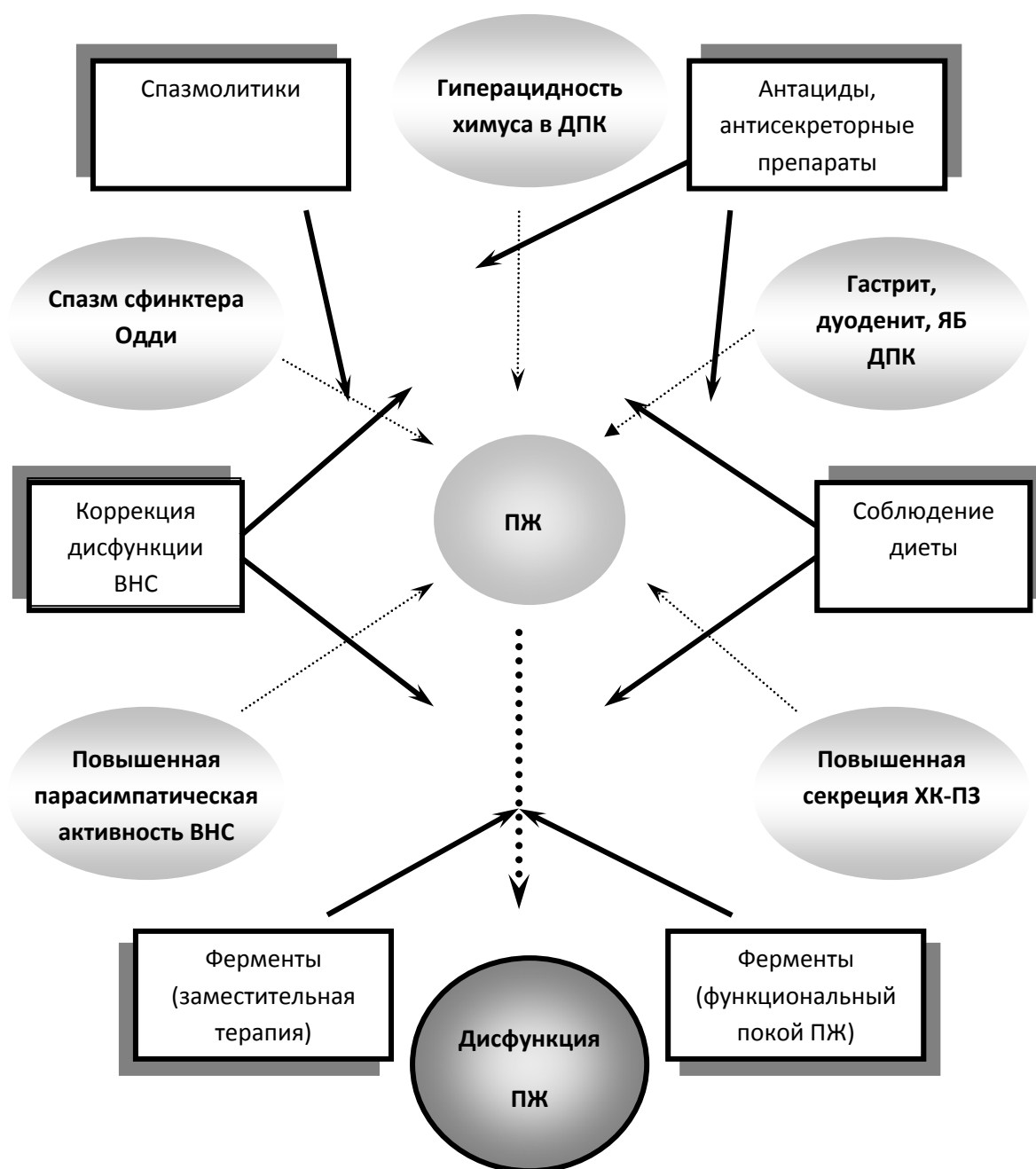


Рис.4. Принципы терапии дисфункции поджелудочной железы

ДПК – двенадцатиперстная кишка,
ЯБ ДПК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки,
ХК-ПЗ – холецистокинин-панкреозимин

Не рекомендуется цельное молоко, так как оно стимулирует секрецию ПЖ. Необходимость механического щажения определяется тем, что растяжение стенок желудка повышает панкреатическую секрецию, усиление перистальтики может спровоцировать спазм сфинктера Одди.

Поэтому из питания больных исключают газированные напитки, свежие овощи и фрукты, продукты, усиливающие газообразование в кишечнике (капуста, бобовые, редис и др.). Овощи больной получает в вареном виде. Необходимо ограничение клетчатки, поскольку она снижает активность ферментов ПЖ в просвете кишки. Пища готовится в вареном виде, принимается дробно (5-6 раз в сутки), тёплой. Диетотерапия проводится в течение 5-6 месяцев. Очень важным является то, что диета должна быть максимально индивидуализирована с учетом особенностей больного ребёнка и наличия патологии пищеварительной системы.

Нарушения вегетативного гомеостаза имеют важное значение в патогенезе заболевания органов пищеварения. Поэтому коррекция вегетативного дисбаланса является важной составной частью терапии панкреатической дисфункции. Основные виды терапии дисфункции ВНС включают немедикаментозные и медикаментозные мероприятия.

Немедикаментозная терапия:

- 1). Нормализация труда, отдыха, распорядка дня.
- 2). Рациональное питание.
- 3). Достаточная физическая активность (кинезотерапия). Нежелательны спортивные занятия с резкими движениями и возможными ударами (прыжки, волейбол, баскетбол, упражнения на брусьях, борьба, бокс).
- 4). Психотерапия.
- 5). Физиотерапия: ультразвук, СМТ, индуктотермия, электросон, гальванизация по рефлекторно-сегментарной методике или методом общего воздействия, электрофорез лекарственных веществ (10-12 процедур), водные процедуры.
- 6). Массаж позвоночника (шейного и поясничного отделов), воротниковой зоны, головы.
- 7). Иглорефлексотерапия.

Медикаментозную терапию целесообразно назначать после использования комплекса указанных выше мероприятий или в сочетании с ними; её следует начинать с наиболее известных и обладающих наименьшими побочными действиями препаратов. В связи с длительным лечением не следует назначать сразу много лекарств; необходимо постепенно сменять одно другим и чередовать различные методы воздействия на организм. Основу лечения составляют:

- 1) лекарственные препараты, воздействующие на надсегментарные вегетативные структуры: седативные препараты (персен, седасен, драже или настойка валерианы, настойки пустырника, пиона и др.), транквилизаторы (адаптол, сибазон), ноотропные средства (пирацетам, ноофен, фенибут), препараты, содержащие глицин (глицисед);
- 2) антиоксиданты (триовит, три-ви-плюс и др.). Для уменьшения влияния на органы пищеварительной системы парасимпатикотонии необходимо использовать холинолитики (беллоид, белластезин, бесалол,

«желудочные капли», в состав которых входит красавка, и др.). Лечение нарушений вегетативного гомеостаза должно быть длительным (не менее 6 месяцев) под контролем педиатра, невролога, гастроэнтеролога.

Нормализация функции ПЖ наступает по мере улучшения состояниях больных на фоне лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы. Современные протоколы лечения терапии этой патологии включают патогенетическую терапию, в составе которой предусмотрено использование лекарственных препаратов, которые могут оказывать влияние на экзокринную активность ПЖ, в частности, снижающие кислотность желудочного сока и влияющие на функцию жёлчевыделительной системы. Назначение больным антисекреторных препаратов (блокаторов H_2 -рецепто-ров гистамина – кваматела, ранитидина, холинолитиков – гастроцепина и др.) и антацидов (маалокса, фосфалюгеля и др.) способствует снижению секреторной активности дуктальных клеток ПЖ. Использование спазмолитиков (риабала, но-шпы, баралгина, дуспаталина и др.) и прокинетиков (мотилиума, цизаприда) устраняет нарушения моторики двенадцатиперстной кишки, сфинктера Одди, желчного пузыря, что способствует улучшению оттока панкреатического секрета из ПЖ и снижению внутрипротокового давления.

Назначение ферментных препаратов не является обязательным. При необходимости их использования преимущество следует отдавать лекарственным формам, не содержащим жёлчи и экстрактов слизистой оболочки желудка (креон, панкреаль, панцитрат, мезим-форте, панкреатин, солизим, сомиласа и др.). Целесообразно назначать ферментные препараты больным с гипопанкреатизмом и больным с гипер- и диспанкреатизмом при повышенной некомпенсированной протеолитической активности ПЖ. Больным с гипопанкреатизмом ферментные препараты целесообразно назначать с заместительной целью. Также, необходимость ферментотерапии обусловлена тем, что дефицит ферментов сопровождается каскадом нейрогуморальных реакций, направленных на стимуляцию ПЖ: повышается инкреция холецистокинин-релизинг пептида, под действием которого в слизистой ДПК синтезируется холецистокинин, стимулирующий ферментовыделение. Стимуляция истощенной железы образно сравнивается с «подхлестыванием загнанной лошади». Назначение ферментных препаратов позволяет прервать этот порочный круг. Экспериментально доказано, что присутствие протеаз в просвете ДПК ингибирует высвобождение холецистокинина и угнетает секрецию собственных панкреатических ферментов. Это позволяет накопить необходимый резерв зимогена, восстановить микроциркуляцию и сбалансировать механизмы регуляции – стимуляторов и ингибиторов секреции.

У больных с повышенной некомпенсированной протеолитической активностью имеет место снижение ингибиторного потенциала сыворотки

крови и повышение протеолитического потенциала, что отражает низкую эффективность защиты клеток и тканей организма от пагубного действия протеаз. Поэтому использование больными ферментных препаратов по принципу обратной связи приводит к подавлению продукции ферментов ПЖ, поскольку трипсин инактивирует холецистокинин-рилизинг фактор. Таким образом достигается функциональный покой ПЖ.

После улучшения состояния больного основным способом поддержания стабильного уровня функционирования ПЖ является тщательное соблюдение ребенком диетического режима и рациональная организация режима дня, создание благоприятного психологического климата в семье.

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Абатуров А.Е.

Днепропетровская государственная медицинская академия

Синдром раздраженного кишечника (СРК) согласно современным представлениям является биопсихосоциальным функциональным расстройством кишечника, в основе которого лежат нарушения висцеральной чувствительности и двигательной активности кишечника.

Краткая история СРК

История синдрома раздраженного кишечника начинается с XIX в., когда этот синдром впервые был описан в 1830 году John Howship из госпиталя Св. Георгия в Лондоне. В последующем William Osler (1892) обозначил данное состояние как слизистый колит. За долгое время изучения СРК получил множество синонимических определений таких, как спастический колит, невроз кишечника и др. Согласно современным взглядам СРК относят к функциональным заболеваниям, поскольку не удается обнаружить морфологических изменений, свойственных болезни. Первые критерии СРК предложены А.Р. Manning и соавт. в 1978 году. Международная рабочая группа по изучению функциональной патологии пищеварительного тракта во главе с профессором D.A. Drossman впервые официально утвердила термин «синдром раздраженного кишечника» («irritable bowel syndrome») в 1992 году во время работы IX Всемирного конгресса гастроэнтерологов в Риме и дала его развернутое определение и разработала критерии постановки диагноза, получившие название «Римские критерии СРК». В 1999 и в 2006 годах критерии были модернизированы - Римские критерии II, Римские критерии III (ожидается новая редакция критериев Rome IV, 2010).

Н. Детские функциональные гастроинтестинальные расстройства (Римские критерии III, 2006):

Дети/подростки

Н1. Рвота и аэрофагия

Н1а. Синдром руминации у подростков.

Н1в. Синдром циклической рвоты.

Н1с. Аэрофагия.

Н2. Абдоминальная боль, связанная с функциональными гастроинтестинальными расстройствами

Н2а. Функциональная диспепсия.

Н2в. Синдром раздражённого кишечника.

Н2с. Абдоминальная мигрень.

Н2d. Детская функциональная абдоминальная боль.

Н2d1. Синдром детской функциональной абдоминальной боли.

НЗ. Запор и недержание кала.

НЗа. Функциональный запор.

НЗв. Недержание кала.

В настоящее время диагноз синдрома раздраженного кишечника имеет международный статус и классифицируется в Международной классификации болезней 10-го пересмотра:

K58. Синдром раздраженного кишечника

K58.0. Синдром раздраженного кишечника с диареей

K58.9. Синдром раздраженного кишечника без диареи

Определение синдрома раздраженного кишечника (критерии Rome III, 2006)

СРК — это функциональное заболевание кишечника, сопровождающееся абдоминальной болью или дискомфортом, проявление которых ассоциируется с актом дефекации или со сменой привычного режима работы кишечника, что в свою очередь приводит к нарушению дефекации.

Эпидемиология, распространенность

Распространенность СРК в большинстве стран мира составляет 15 - 20%, при том, что 2/3 лиц, испытывающих симптомы СРК, к врачу за медицинской помощью не обращаются. Пик заболеваемости приходится на молодой трудоспособный возраст - 30 - 40 лет. Соотношение женщин и мужчин колеблется от 1:1 до 2:1.

Уровень культуры и социальное положение определяют частоту обращаемости населения по поводу СРК: в развитых странах распространенность заболевания достигает 30%, а в таких странах, как Таиланд и Иран, составляет 3 - 4%. Рост заболеваемости СРК в среднем составляет 1% в год.

Факторы, предрасполагающие к развитию СРК

Факторами, предрасполагающими к развитию СРК, являются - малая масса тела при рождении (менее 2,5 кг); психоэмоциональные травмы; перенесенные кишечные инфекции – (24-32% - через 3 мес.); дисбиоз кишечника.

Генетическая предрасположенность

Р. J. Whorwell и соавт. (1986) показали, что у 33% пациентов с СРК имеется семейная предрасположенность. Исследования с близнецами показали, что СРК в два раза чаще встречается среди однояйцевых близнецов. В настоящее время не выявлено единственного генетического нарушения, которое бы объяснило весь спектр клинических проявлений СРК. Установлено, что в основе развития СРК могут лежать полиморфизмы генов, обеспечивающие функционирование серотонергической, адренергической, опиоидергической, иммунной

систем. Показано, что СРК ассоциирован с полиморфизмами гена серотонинового транспортера SERT, адренорецепторов α_1 и α_2 , рецептора холецистокинина CCKAR, рецептора 1 нейропептида S (NPSR1), IL-10, TGF $\beta 1$, аминотрансферазы жирных кислот, митохондриальной ДНК (рис. 1).

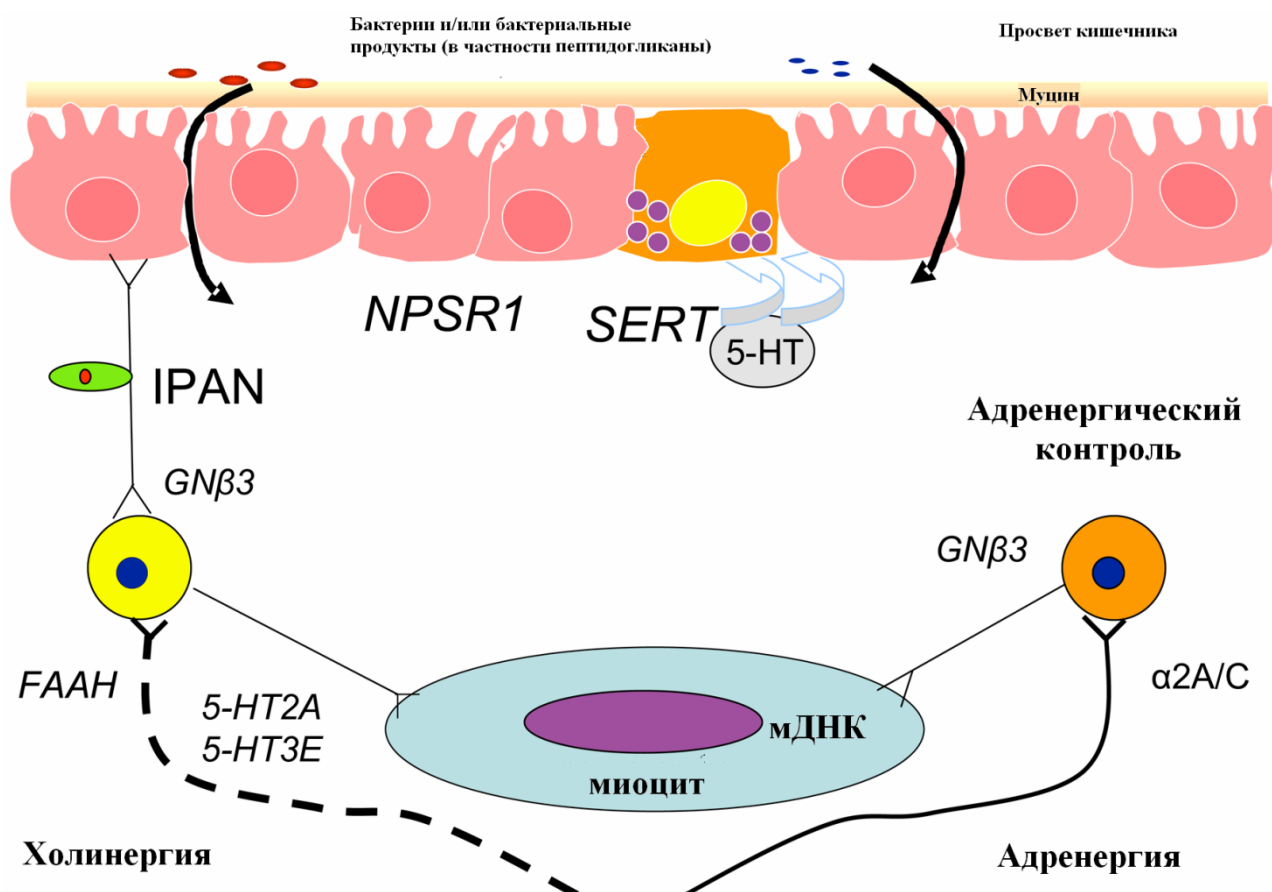


Рис. 1. Значение генетических факторов в развитии СРК (Michael Camilleri, 2009)

Примечание: нарушение функционирования NPSR1, обусловленное полиморфизмом гена, сопровождается увеличением проницаемости эпителиального барьера; полиморфизмы гена серотонинового транспортера SERT приводят к нарушению обратного захвата выделенного энтерохромаффинными клетками серотонина – снижение уровня концентрации серотонина приводит к запорам, увеличение концентрации серотонина сопровождается диареей; ячейки в ответ на химические или механические стимулы в люмене, нарушения функции адренергических рецепторов изменяют возбуждение симпатической системы; полиморфизмы аминотрансферазы жирных кислот (FAAN), участвующей в

метаболизме анандамидов, приводят через механизмы каннабиоидной системы к изменению возбуждения холинергической системы. Кроме того, сократительная функция миоцита зависит от функционирования митохондриальной ДНК. GNB3 – G-протеин, 5-HT – серотонин, 5-HT_{2A}, 5-HT_{3E} – рецепторы серотонина.

Основные звенья патогенеза СРК

- повышение парацеллюлярной проницаемости
- развитие микровоспаления слизистой оболочки кишечника
- развитие висцеральной гиперчувствительности

Несмотря на то, что СРК относится к группе функциональных болезней, с каждым годом увеличивается число доказательств наличия микроморфологических признаков данного заболевания. В настоящее время многочисленными исследованиями доказано, что, приблизительно, в 25% случаев развитию СРК предшествуют острые инфекционные заболевания и в 40% случаев развитие СРК происходит на фоне нарушенного эубиоза кишечника. Воспалительный процесс приводит к нарушению функционирования межклеточных тесных контактов эпителиоцитов слизистой оболочки кишечника, которое сопровождается усилением парацеллюлярной проницаемости, которое может сохраняться длительное время и после перенесенного инфекционного заболевания. Нарушения парацеллюлярной проницаемости эпителиального барьера слизистой оболочки кишечника, как правило, сопровождается микро- или низкоуровневым воспалительным процессом. Исследование клеточного состава и цитокинового профиля в слизистой оболочке кишечника больных СРК показало, что наблюдаемые изменения соответствуют Th_1 ответу.

Впервые феномен висцеральной гиперчувствительности у больных с СРК обнаружил William E. Whitehead с помощью баллонно-дилатационного теста при быстром механическом растяжении стенки прямой кишки. В настоящее время висцеральная гиперчувствительность является диагностическим маркером СРК, а баллонно-дилатационный тест - высокоспецифичным (95%) и чувствительным (70%) методом диагностики СРК. Клинические проявления СРК высоко коррелируют с выраженностью висцеральной гиперчувствительности. Развитие висцеральной гиперчувствительности может быть обусловлена двумя механизмами: 1) снижением порога восприятия боли и 2) более интенсивным ощущением боли при нормальном пороге восприятия. Для СРК характерен диффузный характер нарушения восприятия боли на всем протяжении кишечника.

Основными клиническими признаками висцеральной гиперчувствительности являются симптомы гипералгезии и аллодинии. Гипералгезия проявляется как повышенной чувствительностью к болевым

стимулам, так и ощущением боли, возникающей на действие неболевых стимулов. Аллодиния проявляется расстройствами различных функций, в ответ на действие болевых стимулов.

G.L. Engel предложил биопсихосоциальную модель развития СРК, согласно которой СРК развивается в результате стрессового вмешательства в биологические, психологические и социальные сферы, взаимодействующие на различных уровнях. Дальнейшие психосоциальные исследования показали, что к развитию СРК приводит нарушение взаимодействия ЦНС и автономной энтеральной нервной системой. По данным позитронной эмиссионной томографии характерными особенностями больных СРК является активация опиат-ассоциированной передней части ободка перешейка коры, которая в норме обеспечивает снижение восприятия входящих болевых стимулов, префронтальная зона, что приводит к нарушению процесса нисходящего подавления восприятия боли.

С точки зрения биопсихосоциальной модели, академик РАМН, профессор В.Т. Ивашкин предложил следующие этапы развития СРК:

- 1) изменения личности и психопатологического фона пациента;
- 2) плохой адаптации к условиям жизни и стрессовым ситуациям;
- 3) снижения порога болевой чувствительности;
- 4) нарушения моторной и секреторной функции кишечника.

Исходя из этого лечение больных с СРК должно быть направлено на:

- 1) восстановление психоэмоционального равновесия;
- 2) коррекцию нарушенных кишечных функций;
- 3) купирование болевого синдрома

Клиника.

Больных с СРК принято подразделять на 2 группы - так называемые «не пациенты» и «пациенты» с СРК.

Большинство больных СРК (85 - 90%) не считают себя больными, в связи с чем входят в группу «не пациентов», которые не обращаются за медицинской помощью к врачу.

Вторую группу (10 - 15%) составляют «пациенты» с СРК, которые считают себя тяжело больными и непрерывно обращаются к врачам с самыми разнообразными жалобами.

Основными жалобами больных СРК являются жалобы на абдоминальную боль, чувство дискомфорта в области живота, вздутие живота, диарею, запор. Абдоминальную боль может иметь самый разнообразный характер и самую различную интенсивность: от легкого дискомфорта, терпимой ноющей боли до интенсивной постоянной и даже нестерпимой, имитирующей картину кишечной колики. Боль у больных СРК появляется сразу после еды и сопровождается вздутием живота, усилением перистальтики, урчанием, диареей или запором, и исчезает

после акта дефекации и отхождения газов. Как правило, абдоминальная боль не беспокоит по ночам больных СРК.

Согласно Римским критериям, патологической считается частота стула более 3 раз в день (диарея) и менее 3 раз в неделю (запоры).

Для СРК характерны утренняя диарея, возникающая после завтрака, в первую половину дня с малым объемом испражнений - меньше 300 см³ за сутки и отсутствие диареи по ночам.

Около половины больных отмечают примесь слизи в кале, состав и происхождение которой не определены. Выделение крови с калом, ночная диарея, синдром мальабсорбции и потеря массы тела относятся к симптомам «тревоги», исключающим диагноз СРК и требующим настоячивых поисков органического заболевания

«Пациенты» с СРК отличаются обилием сопутствующих жалоб, можно разделить на 3 группы:

1) симптомы неврологических и вегетативных расстройств - мигрень, боли в поясничной области, ощущение «кома в горле», сонливость, бессонница, различные виды дизурии, дисменорея и др., встречающиеся у 50% больных СРК;

2) симптомы сопутствующих функциональных заболеваний органов пищеварения - тяжесть в эпигастрии, тошнота, отрыжка, рвота, боли в правом подреберье и др., наблюдаемые у 80% пациентов СРК;

3) признаки психопатологических расстройств, чаще такие как депрессия, синдром тревоги, фобии, истерия, панические атаки, ипохондрия и др., выявляемые у 15 - 30% больных СРК.

Римские критерии III диагностики СРК (у взрослых):

Рецидивирующая боль в животе или дискомфорт по крайней мере на протяжении 3 дней в неделю за последние 3 мес., связанные с двумя или более из нижеследующих признаков:

- улучшение самочувствия после акта дефекации;
- ухудшение самочувствия связано со сменой частоты актов дефекации;
- ухудшение самочувствия связано с изменением формы кала.

Дополнительными симптомами являются:

- патологическая частота стула ([a]<3 раз в неделю или [b]> 3 раз в день);
- патологическая форма стула ([c] комковатый/твердый стул или [d] жидкий/водянистый стул);
- [e] натуживание при дефекации;
- [f] наличие императивных позывов или чувства неполного опорожнения, выделение слизи и вздутие.

В пересмотренных рекомендациях основные симптомы СРК изменений не претерпели и по сути они остаются таковыми еще со времен критериев Маннинга (1978 г.). Однако предшествующая длительность симптомов сокращена с 12 (Рим II) до 6 мес, а регулярность характерной

симптоматики должна быть не реже 3 дней в месяц в течение последних 3 мес (табл. 1)

Таблица 1.

Сравнение критериев ROME II и ROME III.

ROME II	ROME III
На протяжении 12 недель за последние 12 месяцев	На протяжении 3 дней в неделю за последние 3 месяца
25% времени	10% времени
Дискомфортные ощущения или боль	Боль или дискомфортные ощущения
Облегчение при дефекации	Улучшение состояния после дефекации

Диагностически важная симптоматика:

1. Боли или дискомфорт в животе, которые проходят после акта дефекации:

- связаны с изменениями частоты стула (запорами, поносами или их чередованием);
- связаны с изменениями консистенции стула

2. Два или более следующих симптома на протяжении 1/4 этого времени:

- изменения частоты стула (чаще чем 3 раза в день или реже чем 3 раза в неделю);
- изменение формы кала (жидкий, твердый);
- изменения акта дефекации - императивные позывы;
- чувство неполного опорожнения - дополнительные потуживания;
- выделение слизи;
- метеоризм/вздутие живота

Критерии диагностики СРК у детей:

Наличие на протяжении 3 дней в неделю в последние 3 месяца абдоминального дискомфорта или болей в сочетании с двумя из следующих трех признаков:

- купирование после акта дефекации;
- ассоциация начала их проявлений с изменением частоты стула и с изменением формы каловых масс;
- отсутствие структурных или метаболических нарушений, которые могут объяснить данные симптомы.

Согласно Римским критериям III предлагается классифицировать пациентов с СРК на следующие группы, опираясь на Бристольскую шкалу формы кала (табл. 2).

Формы (подтипы) СРК

(модификация классификации F.Weber и R.McClum):

- **IBS-C** (СРК, сопровождаемый запором): твердый / комковатый стул > 25% дефекаций; жидкий или водянистый стул < 25% дефекаций
- **IBS-D** (СРК, сопровождаемый диареей): жидкий или водянистый стул > 25% дефекаций; твердый / комковатый стул < 25% дефекаций
- **IBS-M** (СРК смешанного типа): твердый / комковатый стул > 25% дефекаций и жидкий или водянистый стул < 25% дефекаций
- **IBS-I** (не классифицируемый СРК)*: проявление аномалий в консистенции стула недостаточно для классификации по одной из 3 категорий, указанных выше.

СРК, сопровождаемый запором(IBS-C):

- IBS-C характеризуется тем, что более 25% каловых масс имеют твердую или комковатую консистенцию (1), и меньше 25% — неоформленную (кашицеподобную) или водянистую консистенцию (2).

СРК, сопровождаемый диареей (IBS-D):

- IBS-D характеризуется тем, что более 25% каловых масс имеют неоформленную (кашицеподобную) или водянистую консистенцию (2) и меньше 25% — твердую или комковатую консистенцию (1)

Смешанная форма СРК(IBS-M):

- IBS-M характеризуется тем, что более 25% каловых масс твердую или комковатую консистенцию (1), кроме того одновременно более 25% каловых масс имеют неоформленную (кашицеподобную) или водянистую консистенцию (2) .

Неклассифицированный СРК (IBS-I):








- Неклассифицированный СРК характеризуется недостаточной выраженностью патологических изменений консистенции каловых масс, которые соответствовали бы критериям СРКЗ, СРКД или СРКМ.

Примечание:

1 – соответствует пунктам 1—2

2 - соответствует пунктам 6—7 Бристольской шкалы формы каловых масс (табл. 2).

Бристольская шкала формы кала

Тип 1*	Отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются	
Тип 2*	В форме колбаски, комковатый	
Тип 3	В форме колбаски, с ребристой поверхностью	
Тип 4	В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий	
Тип 5	Мягкие маленькие шарики с ровными краями	
Тип 6	Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул	
Тип 7	Водянистый, без твердых частиц	

Стратегия постановки диагноза СРК

Процесс диагностики СРК протекает в V этапов:

- на I этапе ставится предварительный диагноз,
- на II - выделяется доминирующий симптом и соответственно клиническая форма синдрома;
- на III - исключаются симптомы “тревоги” и проводится дифференциальный диагноз.
- на IV этапе завершается скрининг органического заболевания при выполнении оптимума диагностических тестов, который включает клинический и биохимический анализы крови, копрологическое исследование с анализом кала на яйца глистов и цисты лямблий, ФЭГДС,

УЗИ органов брюшной полости и малого таза, сигмо- или колоноскопию и ирригоскопию.

Симптомы “тревоги”, исключающие диагноз СРК («красных флагов» (red flags))

Клинические

- немотивированная потеря массы тела
- ночная симптоматика
- постоянные интенсивные боли в животе как единственный и ведущий симптом поражения ЖКТ
- рак толстой кишки у родственников
- лихорадка
- изменения в статусе (гепатомегалия, спленомегалия и др.)

Лабораторные

- кровь в кале
- лейкоцитоз
- анемия
- увеличение СОЭ, высокая концентрация СРБ в сыворотке крови

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз СРК необходимо проводить в зависимости от наличия у больных запора или диареи.

При наличии диареи дифференциальный диагноз проводится с диареей инфекционного генеза, паразитарными инфекциями, хроническими воспалительными заболеваниями толстой кишки (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), недостаточностью поджелудочной железы, синдромом короткого кишечника, раком прямой кишки, карциноидным синдромом, синдромом Золлингера-Эллисона, гипертиреозом, лактазной недостаточностью, целиакией, пищевой аллергией, болезнью Уиппла, интестинальной лимфомой, иммунным дефицитом, амилоидозом, диабетической энтеропатией. Нейроэндокринные опухоли ЖКТ, в первую очередь гастриномы, карциноидный синдром и VIP-омы, на первых стадиях могут протекать под маской диарейной или болевой формы СРК.

У больных с запором и болью в животе дифференциальный диагноз проводится с дивертикулитом, аппендицитом, желчнокаменной болезнью и холециститом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, опухолью желудка, порфирией, раком толстой кишки и поджелудочной железы, свинцовой интоксикацией, туберкулезом спинного мозга, ишемическим колитом, грыжей, эндометриозом, урогенитальными заболеваниями.

Лечение СРК

В большинстве случаев для достижения клинического эффекта у «не пациентов» с СРК достаточно психосоциальной поддержки и диетотерапии.

Диетотерапия:

Больным с СРК назначают диету исключения, в которую не входят продукты содержащие кофеин, лактозу, фруктозу, сорбитол, уксус, алкоголь, перец, а также продукты, способствующие чрезмерному газообразованию. Не рекомендовано употреблять жареные, копченые и маринованные блюда питания. При IBS-C рекомендуют преимущественно растительную диету.

Первичный курс лечения

Проведение первичного курса лечения проводится на протяжении 6-8 недель. Целью такого лечения является устранение симптомов заболевания и проверка правильности постановки диагноза.

Первичный курс терапии включает в себя: психотерапию, назначение пробиотических препаратов и посиндромную терапию.

Посиндромная терапия

Лечение больных с преобладающим болевым синдромом

Имеется большой выбор препаратов различных фармакологических групп, которые можно применять при болевой форме СРК:

- 1) М- холинолитики (прифиниума бромид, платифилин, атропин);
- 2) антагонисты холецистокинина - локсиглюмид;
- 3) аналоги соматостатина;
- 4) антагонисты 5-гидрокситриптамина 3(5НТ3) – ондансетрон, алосетрон;
- 5) миотропные спазмолитики (мебеверина гидрохлорид, отилония бромид и пиновериума бромид).

Прифиниума бромид - селективный блокатор М-холинорецепторов группы четвертичных аммониевых соединений с периферийными эффектами атропина, не проникающий через гематоэнцефалический барьер. Прифиниума бромид, блокируя периферические М-холинорецепторы, делает их нечувствительными к ацетилхолину, угнетает секрецию желудочного сока, уменьшает тонус гладкой мускулатуры ЖКТ, способствует опорожнению желудка, оказывает корригирующее влияние при повышенной моторной активности пищеварительного тракта. Взрослым и детям старше 12 лет прифиниума бромид назначают внутрь в таблетках или сиропе в дозе 30-60 мг 3 раза в сутки, в возрасте 6-12 лет - по 30 мг 2-3 раза в сутки, в возрасте до 6 лет - в форме сиропа.

Мебеверина гидрохлорид оказывает спазмолитическое действие за счет уменьшения проницаемости гладкомышечных клеток кишечника для Na^+ . В результате предотвращается поступление в клетки Ca^{2+} , становится невозможным фосфорилирование миозина и, как следствие этого, не происходит сокращения мышечных клеток. Мебеверина гидрохлорид оказывает спазмолитический эффект, не вызывающий блокады мускариновых рецепторов, что позволяет избежать побочных эффектов, возникающих при применении антихолинергических препаратов. Препарат назначают по 2 таблетки или 1 капсуле (200 мг) 2 раза в день или по 1 таблетке (135 мг) 3 раза в день за 20 мин до еды. После достижения

клинического эффекта дозу препарата постепенно уменьшают в течение нескольких недель.

Пинавериум бромид оказывает спазмолитическое действие за счет блокады поступления Ca^{2+} через кальциевые каналы в гладкомышечные клетки кишечника. Препарат также лишен антихолинергических эффектов и не влияет на сердечно-сосудистую систему, действует селективно в результате низкой абсорбции, только 5–10% его абсорбируется в кровоток. Пинавериум бромид назначают по 1 таблетке (50 мг) 3–4 раза в день во время еды. В исключительных случаях доза препарата может быть увеличена до 6 таблеток в день.

Отилония бромид оказывает спазмолитический эффект в результате нарушения процесса мобилизации Ca^{2+} из интра- и экстрацеллюлярного пространства гладкомышечных клеток кишечника без влияния на рецепторы клеточной мембраны. Препарат также не проявляет антихолинергического действия. Отилония бромид назначают по 1–2 таблетке (20–40 мг) 2–3 раза в день перед едой.

Альверин-цитрат – миотропный спазмолитик более известен в составе комбинированного препарата метеоспазмил (в комбинации с диметиконом)

Лечение больных с преобладающим диарейным синдромом

Одним из наиболее тяжелых симптомов СРК, неизбежно влияющим на качество жизни пациентов, является диарея, которую необходимо как можно скорее устранить. Диарея является самой частой причиной временной нетрудоспособности при СРК.

Препаратами выбора для лечения диарейной формы СРК признаны лоперамид и сорбенты. Лоперамид относится к агонистам μ -опиатных рецепторов, что определяет его способность подавления быстрых пропульсивных сокращений кишечника, ведет к замедлению транзита каловых масс. Это сопровождается снижением пассажа жидкой части химуса, способствует повышению абсорбции жидкости и электролитов. Лоперамид повышает тонус анальных сфинктеров, что способствует улучшению контроля актов дефекации. Препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер и не обладает центральным наркотическим действием.

Если у больного наблюдается незначительное увеличение частоты стула, возможно применение адсорбентов – карбоната кальция, активированного угля, дисмектита по 3 г в день в виде суспензии. Однако следует помнить, что антидиарейное действие этих препаратов наступает не ранее, чем через 3 – 5 дней.

Препаратом выбора для абсорбции может быть смектит. Субъединицы смектита, объединяясь между собой, покрывают значительную часть поверхности слизистой оболочки кишки. При этом проявляется тройное воздействие препарата на кишку. На пластинах препарата осаждаются простые ионы, соляная кислота, газы. Между

пластинами собираются небольшие молекулы различных химических препаратов, желчные кислоты, на периферии препарата осаждаются крупные молекулы и бактерии.

Лечение больных с преобладающим проявлением запора

При запорах, если отсутствует эффект от диетических мер, прибегают к назначению осмотических слабительных препаратов, среди которых наилучшим образом зарекомендовали себя лактулоза, магнезимальное молочко, макрогол 4000 по 2 пакетика 2 раза в день и др.

При упорных запорах следующим шагом может быть присоединение прокинетики, в первую очередь цизаприда в дозе 5 - 10 мг 3 - 4 раза в день.

Лечение больных с депрессивным синдромом, вегетативными расстройствами и запорами

При выраженной тревожной депрессии применяют антидепрессанты в малых дозах; при вегетативных расстройствах - сульпирид (эглонил) 50-100 мг в сутки; при нарушениях сна (затрудненное засыпание, ночные пробуждения и др.) - снотворные препараты (в частности, золпидем по 5-10 мг перед сном).

Новые препараты – модуляторы моторики: антагонисты 5-HT₃-рецепторов и агонисты 5-HT₄-рецепторов.

В кишечнике серотонин (5-гидрокситриптамиин – 5-HT) содержится в энтерохромаффинных клетках и в группе нисходящих интернейронов. Серотонин оказывает выраженное влияние на моторику кишечника посредством активации рецепторов, находящихся на эффекторных клетках и в нервных окончаниях. 5-HT₃- и 5-HT₄-рецепторы - наиболее изученные рецепторы.

К антагонистам 5-HT₃-рецепторов относятся ингибиторы моторики (алосетрон, цилансетрон, онданстерон и гранистерон), тогда как препараты, активирующие 5-HT₄-рецепторы (тегасерод), оказывают стимулирующее действие на перистальтику. Антагонисты 5-HT₃-рецепторов модулируют висцеральную афферентную активность желудочно-кишечного тракта и могут уменьшать боль в животе при синдроме раздраженного кишечника. Мета-анализ, который включал 14 рандомизированных исследований синдрома раздраженного кишечника (включающих алостерон и цилансетрон), показал эффективность по отношению к проявлениям синдрома раздраженного кишечника и уменьшение боли в животе и чувства дискомфорта. В клинических исследованиях эффективность данного препарата больше проявляется среди пациентов женского пола, у которых диарея является доминирующим симптомом синдрома раздраженного кишечника.

Активаторы серотониновых 5-HT₄-рецепторов (тегасерод, прукалаприд, любипростон, АТИ-7505) стимулируют передачу нейротрансмиттеров и повышают перистальтику толстого кишечника, что

является рациональным для использования их при синдроме раздраженного кишечника с частыми запорами

Некоторые препараты обладают 5-НТ₃-антагонизмом и 5-НТ₄-агонизмом. Показано, что эти рецепторы (в частности 5-НТ₃) играют роль в ноцицепции посредством модулирования афферентной стороны висцеральных рефлексов. Кроме того, были описаны 5-НТ₃-рецепторы на эфферентных нейронах, в вегетативной и кишечной нервной системах. Стимуляция этих рецепторов приводит к выбросу ацетилхолина и субстанции Р, которые являются трансмиссерами гастроинтестинальной чувствительности. Однако применение данных препаратов у детей не показано.

В настоящее время активно идет разработка и клинические исследования новых препаратов различных лекарственных классов.

Таблица 3

Новые лекарственные средства, разрабатываемые для лечения СРК

Пример	Механизм действия	Показания
Антагонисты серотониновых рецепторов		
Рамосетрон (антагонист 5-НТ ₃ рецептора)	Ингибция моторики толстого кишечника и редукция висцеральной гиперчувствительности	IBS-D
Рензаприд (смесь антагонистов 5-НТ ₄ рецепторов)	Ускорение толстокишечного транзита и редукция висцеральной гиперчувствительности	IBS-C, IBS-A
Пибосерод (антагонист 5-НТ ₄ рецептора)	Редукция висцеральной гиперчувствительности	IBS-D
Агонисты α₂-адренорецепторов		
Клонидин	Ингибция моторики толстого кишечника и подавление болевой чувствительности	IBS-D
Агонисты κ-опиоидных рецепторов		
Азимадолин	Редукция висцеральной гиперчувствительности	IBS-C
Антагонисты μ-опиоидных рецепторов		
Альвимопан	Нормализация толстокишечного транзита	IBS
Активаторы хлоридных каналов		
Лубипростон	Увеличивает кишечное секрцию и уменьшает абдоминальную боль	IBS-C
Аналог γ-аминобутировой кислоты		
Прегабалин	Уменьшает абдоминальную боль	IBS
2,3 Бензодиазепины		
Декстрофизопам	Уменьшает автономную функцию, взаимодействуя с 2,3 бензодиазепиновыми	IBS-C и IBS-A

	рецепторами	
Агонисты гуанилатциклазы-С		
MD-1100	Увеличивает секрецию и моторику кишечника, уменьшает висцеральную гиперчувствительность.	IBS-C
Аналоги соматостатина		
Октреотид	Уменьшает висцеральную гиперчувствительность.	IBS-D
Антагонисты холецистокинина		
Дексоксиглумид	Уменьшает висцеральную гиперчувствительность.	IBS-C
Антагонисты нейрокинина		
Непадутант Саредутант	Уменьшает висцеральную гиперчувствительность	IBS-C
Антагонисты субстанции Р		

Альтернативная терапия СРК включает в себя фитотерапию, акупунктуру. Роль и эффективность альтернативных методов лечения СРК остаётся неопределённой.

Также можно рекомендуют использовать лечебную физкультуру, физиотерапию, гипнотерапию, методы, основанные на принципе биологической обратной связи (biofeedback), и групповое межличностное лечение в специальных школах и клубах для больных с СРК.

Оценку эффективности лечения согласно Римскому консенсусу должен давать не только врач, но и непосредственно сам больной.

ГІПОТРОФІЯ ЧИ ХРОНІЧНИЙ РОЗЛАД ЖИВЛЕННЯ?

I.C. Сміян

Тернопільський державний медичний університет

Плине час, змінюються суспільні формації, та, на жаль, консервативними залишаються хвороби людини. Якщо і відбувається патоморфоз деяких патологічних процесів, то в бік більш глибоких патофізіологічних і патоморфологічних змін. І причина цього відома – погіршення умов зовнішнього і внутрішнього середовища, вкрай повільна динаміка культури, в тому числі медичної, в суспільстві, в сім'ї, в окремої людини.

Ось чому гіпотрофія була, є і ще протягом десятиріч буде спостерігатися. На гіпотрофію у дітей батьки не завжди звертають увагу, а медичні працівники спокійно сприймають це захворювання, оскільки воно не вимагає надання невідкладної допомоги і само по собі, як правило, рідко призводить до летального наслідку. З другого боку, значне і постійне перевантаження педіатра не дозволяє приділити достатньої уваги такій хворій дитині. Останнє пояснюється парадоксальною ситуацією, яка склалася у світі: з одного боку, всі признають (частіше лише на словах), що здоров'я, працездатність і тривалість життя людини залежить від становлення дитини в перші дні, тижні, місяці життя, а з другого – педіатр, який несе моральну, а часто і юридичну відповідальність за здоров'я (фізичне і психічне) дитини – найбільш перевантажена, найменш оплачувана професія. Педіатри мало помітні для державних та громадських діячів, митців. Прийняття різних програм з оздоровлення дітей мають, зазвичай, популістичний характер. Навіть надзвичайно важливі документи ВООЗ в цьому напрямку не є достатньо ефективними.

Що таке гіпотрофія? **Гіпотрофія** – (від грец. *hupo* – під, нижче, *trophe* – живлення, харчування) – недостатнє живлення дитини, яке характеризується зупинкою або сповільненням збільшення маси тіла, прогресуючим зниженням підшкірної основи, порушенням пропорцій тіла, функції травлення, обміну речовин, послабленням специфічних і неспецифічних захисних сил організму, схильністю до розвитку інших захворювань, затримкою фізичного і нервово-психічного розвитку. В світовій літературі можна зустріти такі визначення: *malnutrition* (недостатнє, неправильне харчування), білково-енергетична недостатність, маразм (атрексія, III ступінь гіпотрофії), квашіокор тощо.

Гіпотрофія, як поширена патологія, зустрічається з неодинаковою частотою в різних районах країни і світу (від 7 до 30%) і залежить від економічного розвитку регіону, загальної культури населення, професіоналізму медичних працівників. Хоча існує чітка тенденція до зменшення кількості тяжких форм гіпотрофії, темпи зниження її

поширення далеко не оптимістичні, а збільшення питомої ваги пренатальних форм ускладнює прогноз.

Так що це – хронічний чи гострий патологічний процес? Від обґрунтованої відповіді на ці питання в значній мірі залежить попередження розвитку і ефективність лікування такого розповсюдженого хворобливого стану у дітей першого року життя, як гіпотрофія. Якраз вона знижує всі ланки складного механізму опірності організму різноманітними патогенними екзогенними і ендогенними чинниками; якраз вона є ведучою ланкою в утворенні хибного кола, яке не тільки прогресивно погіршує стан дитини, а й приводить до летального наслідку. Ось чому поглиблене вивчення передумовляючих, сприяючих факторів гіпотрофії, її походження, причини, механізму розвитку, клініки, лікування і профілактики буде актуальним ще не одне десятиліття. Ось чому попередження гіпотрофії це: а) попередження затримки психо-моторного, фізичного, розумового розвитку дитини; б) попередження хронізації всякого гострого захворювання; в) зниження хворобливості дітей раннього віку; г) зниження малюкової смертності. В зв'язку з цим, мені не так легко назвати більш актуальну проблему в медицині, аніж наведена вище.

І вчора, і сьогодні переважна більшість педіатрів вважає, що визначення “гіпотрофія” є еквівалентним визначенню “хронічний розлад харчування”. І це не випадково. Сьогодні є загальноприйнятим, що гіпотрофія – це хронічний розлад харчування, більше того, мій розділ, присвячений гіпотрофії, в керівництві для лікарів “Медицина дитинства”, виправлений редактором, як хронічний процес; присвячена цій проблемі докторська дисертація, яка виконувалася під моїм керівництвом, була допущена до захисту після виправлення назви, де вказувалося, що гіпотрофія – це хронічний процес. З нашої точки зору, це є проявом консерватизму, властивого кожному лікарю, і несе негативний вплив на попередження проявів гіпотрофії. Якщо гіпотрофія розвивається поступово, непомітно, то й на нашу увагу вона не заслуговує, в крайньому випадку, не сьогодні, а завтра. Необхідно лікувати тяжку гостру кишкову інфекцію, тяжку гостру пневмонію, а про гіпотрофію не треба думати, це хронічний процес. Тоді як після таких гострих захворювань завжди (!) розвивається гіпотрофія I, або II ступеня.

Поза тим, в монографіях, підручниках, статтях майже протягом століття ми зустрічаємося з розумінням цих двох визначень, як однозначними. Ось назви монументальних монографічних видань: М.С. Маслов і О.Ф. Тур. “Розлад харчування і травлення у дітей грудного віку”, розділ: “Хронічні розлади харчування. Гіпатрепсія. Гіпотрофія”. А.С. Розенталь. “Хронічні розлади харчування і травлення у ранньому дитячому віці (гіпотрофія-атрепсія)”. А це прізвища педіатрів, які залишаться в історії педіатрії назавжди. Не думаю, що є педіатри, які не знайомі з фундаментальними працями академіків М.С. Маслова та О.Ф. Тура. Я тільки незаперечним авторитетом цих та інших

(Г.Н. Сперанський “Хронічні розлади харчування в ранньому дитячому віці”, 1953) вчених пояснюють “стійкість” однозначного розуміння “хронічного розладу харчування” і “гіпотрофія”. Можливо і часу не вистачає для поглибленого міркування в цьому напрямку із-за “незначної” актуальності у визначенні. Якщо згодитися з думкою У. Шекспіра, то педіатри мають рацію: “Що таке назва? – Те що ми називаємо розою, пахло б також добре, яке б ім’я ми йому не дали”. Але з точки зору профілактичної медицини назва має актуальне значення. Хронічне і гостре захворювання мають не однозначні комплекси заходів щодо їх попередження та лікування. Особливо стосовно попередження.

Як це не парадоксально виглядає щодо класичного підходу перебігу гіпотрофії (хронічне), але в більшості випадків ми спостерігаємо гострий розвиток її, рідше – підгострий, і ще рідше – хронічний. В житті наявність парадоксів більша закономірність, аніж їх відсутність. Ми впевнено пишемо і говоримо, що одним із критеріїв тяжкості гострих діарейних захворювань є уповільнення або затримка в збільшенні маси тіла у дітей. А що таке уповільнення або затримка збільшення маси тіла у дітей раннього віку? Це основна ознака гіпотрофії. Що в даному випадку виникнення гіпотрофії має хронічне направлення? Ні – гостре. Більше того, при гострих діарейних захворюваннях виділяють основні диференціально-діагностичні ознаки типів дегідратації, провідним з яких є зменшення маси тіла: ізотонічний – до 5%, вододефіцитний – до 10%, соледефіцитний – більше 10%. Виходить, що гострі діарейні захворювання, від яких на земній кулі помирає за рік близько 5 мільйонів дітей, завжди сприяють розвитку гіпотрофій. При тяжкому перебігу діареї за короткий час розвивається гіпотрофія другого і навіть третього ступеню. В даному випадку нас поглинає основне захворювання, а гіпотрофія розглядається, як один із проявів діареї. Воно так і є. Але гіпотрофія погіршує перебіг основного захворювання, сприяє несприятливим наслідкам. Відсутність або недостатність терапії в попередженні розвитку важких форм гіпотрофії може відобразитися на рівні фізичного та розумового розвитку дитини і, навіть, сприяти трагічним подіям. Виходить, що необхідною є не лише антибактеріальна терапія при діареях інфекційного походження, а і попередження розвитку гіпотрофії, як важливої ланки агресивного хибного кола.

Приведене твердження ілюструється випискою із історії хвороби Уляни М., 9 міс., яка поступила на стаціонарне лікування в інфекційне відділення зі скаргами на підвищення температури тіла до 39,9⁰С, часті рідкі брудно-зеленого кольору випорожнення зі слизом та зеленню до 15 разів на добу, повторне блювання залишками їжі відразу після прийому їжі чи рідини, зниження апетиту аж до повної відмови від неї, виражену млявість, капризність дитини.

З анамнезу захворювання: перші прояви хвороби (підвищення температури тіла до 38,4-39,9⁰С, зниження апетиту, підвищена

дратівливість) почалися гостро за чотири доби до поступлення на стаціонарне лікування. На другу добу захворювання з'явилося повторне блювання після прийому їжі на тлі посилення інтоксикації, що було розцінене батьками як харчове отруєння, тому дівчинці промили шлунок, очистили кишківник. Але полегшення не наступало і на третю добу від появи перших патологічних симптомів у дівчинки на тлі постійної гарячки, повторного блювання та анорексії виникли судомні посмикування кінцівок, що заставило батьків звернутись за лікарською допомогою. Дитина була госпіталізована в реанімаційне відділення ЦРЛ, звідки на четверту добу була переведена в інфекційне відділення в зв'язку з появою частих рідких брудно-коричневого кольору випорожнень зі слизом та зеленню до 15 разів на добу. Дане захворювання батьки дитини пов'язують зі спожитою в їжу сметаною, після чого розлади кишково-шлункового тракту різного ступеню вираженості мали місце у всіх членів родини.

З анамнезу життя відомо, що дитина з 2 місячного віку знаходиться на нераціональному штучному вигодовуванні коров'ячим молоком; фізіологічні добавки та прикорми вводилися зі значними порушеннями. У 4 місячному віці - переохворіла на гостру кишкову інфекцію нез'ясованої етіології. Маса дівчинки у 9 місяців складала 9850,0 г.

Стан при поступленні у інфекційне відділення тяжкий, сопор, різка млявість, адинамія, втрата маси тіла 6%. Шкіра та видимі слизові бліді, сухі, язик густо обкладений білим на всьому протязі. Еластичність шкіри та тургор м'яких тканин знижені. Маса тіла 9250,0 г (до початку захворювання 9850,0 г). Діяльність серця ритмічна, тони ослаблені, тахікардія. Живіт м'який, болючий в епігастральній та лівій здухвинній ділянках. При пальпації товстої кишки - бурчання, сигмовидна кишка спазмована, ущільнена. Випорожнення в першу добу перебування у відділенні (5 доба від початку захворювання) рідкі в великій кількості 13 раз за добу зі слизом та зеленню, супроводжувались різким неспокоєм дитини та почервонінням обличчя, анус не зімкнутий.

З шостої доби захворювання змінився характер випорожнень - зменшився об'єм, збільшилась кратність (до 16-20 разів за добу), з'явилися патологічні домішки (слиз, прожилки крові).

При дослідженні крові: ознаки анемії (еритроцити $3,48 \times 10^{12}/л$, гемоглобін 104 г/л, невеликий анізоцитоз), зсув формули вліво (п – 35%, с – 17%), прискорене ШОЕ - 20 мм/год., лейкоцитарний індекс інтоксикації - 1,8; показники ендогенної інтоксикації (рівень середніх молекул в плазмі, еритроцитах) підвищені в 3 рази.

При першому ж посіві фекалій виділена Sh.Flexneri 2a чутлива до поліміксину.

Діагноз: Гостра дизентерія Флекснера 2a, типова форма, тяжкого ступеню. Дефіцитна анемія змішаного генезу (інфекційно-аліментарного) легкого ступеню.

Після проведення комплексу детоксикаційних заходів традиційної терапії тенденція до покращення стану дитини намітилась починаючи з 3-5-ої доби стаціонарного лікування (7-9 доба хвороби). З восьмої доби хвороби почалось покращення апетиту, проте добовий об'єм їжі залишався зменшеним ще протягом наступних 4 днів.

Маса тіла дитини прогресивно знижувалась і на момент завершення базисної терапії (18 добу захворювання) вона становила 8320,0г (дефіцит маси 15,5%). При огляді дитина залишалась дещо млявою, гіподинамічною, шкіра була блідою, товщина підшкірної клітковини на рівні пупка 0,8см.

До діагнозу додано: Постнатальна гіпотрофія інфекційного генезу I ст, період прогресування. До лікування було додано: креон, абомін, лінекс, апілак, озокеритові аплікації на животик №10, загальний масаж №10.

Протягом 18 діб цього захворювання дитина втратила біля 16% відсотків (1530 г) маси тіла, що негативно відобразилося на загальному гомеостазі. Навіть при великому бажанні, розвиток гіпотрофії у цієї дитини неможливо розглядати як хронічний процес.

Другий приклад. Оксана С. (історія хвороби № 749), 3-х місяців, поступила зі скаргами мами на часте зригування після годування, періодичне блювання “фонтаном”, схуднення, жовтяницю. Мама вважає дитину хворою з 2-тижневого віку, коли зригування появилися після кожного годування, потім, блювання “фонтаном”, дівчина почала втрачати масу, стала млявою, через тиждень розвинулася жовтяниця. Протягом двох тижнів дитині проводилося лікування в ЦРЛ з приводу ентероколіту, гіпотрофії, дисбактеріозу. З підозрою на пілоростеноз дитина госпіталізована в обласну дитячу клінічну лікарню. З анамнезу життя відомо, дівчинка від першої доношеної вагітності. Маса при народженні – 3200 г, зріст – 50 см, масо-ростовий коефіцієнт – 64 см, на грудному вигодуванні.

При госпіталізації загальний стан дитини тяжкий, млява, адинамічна, виснажена. Звертає увагу жовтяниця, сухість шкіри, у складках – попрілості, еластичність шкіри знижена, підшкірно-жировий шар відсутній на животі, спині, кінцівках, дефіцит маси – 26%, пропорції тіла порушені, індекс вгодованості Чулицької різко знижений – 2. Голову не тримає, погляд не фіксує, не стежить за предметами, байдужа до оточення (типова клініка гіпотрофії). Живіт збільшений в розмірах, нижній край печінки пальпується в ділянці малого тазу, селезінка збільшена – 1,5 см, гладка еластична. Випорожнення – 4 рази на добу, жовтого кольору, без домішок слизу. Дитина оглянута окулістом – двобічна катаракта.

Лабораторні дослідження: заг. ан. крові – анемія ($er.2,93 \times 10^{12}$ /л, Нв 86 г/л, КП 0, 8), помірний нейтрофіліоз, зсув формули вліво (п7%, с 44%, л 42 %); біохімічний аналіз крові: заг. білок – 54,6 г/л, АЛТ 3,29 ммоль/л, АСТ 2,23 ммоль/л. Навантаження галактозою і визначення цукру крові

двома методами: глюкооксидазний метод - натще 2,32 ммоль/л, через 30 хвилин – 2,32 ммоль/л, через 60 хвилин – 2,3 ммоль/л; ортотолуїдиновий метод - натще 2,32 ммоль/л, через 30 хвилин – 7,92 ммоль/л, через 60 хвилин – 6,3 ммоль/л. Додаткові методи показали, що галактоза крові не перетворюється в глюкозу, як це буває в нормі, і вона не визначається глюкооксидазним методом. Ортотолуїдиновим методом визначається і глюкоза, і галактоза в крові, а тому у дитини достатньо високий приріст цукру крові. Такі результати дослідження підтверджують припущення про успадковане порушення обміну галактози. Значне підвищення трансаміназ у крові свідчить про втягнення в патологічний процес печінки і активний процес в ній, що також характерне для аномалії обміну галактози. Початок захворювання з 1-2 тижня життя, диспепсичні явища, жовтяниця, катаракта, гепатоспленомегалія, порушення обміну галактози (за визначенням приросту цукру крові різновекторними методами) – все це свідчить про наявність у дитини одного з різновидів успадкованих ферментопатій – галактоземії. Таким чином, основне захворювання у дитини – галактоземія. Виражені прояви гіпотрофії (друга ступінь) є похідним цього захворювання і однією із численних неспецифічних клінічних ознак основного захворювання. Як і для діареї, так і для галактоземії (не лікованої) гіпотрофія є одним із постійних клінічних проявів. У цієї дівчинки гіпотрофія визначалася уже на першому місяці життя. Так що це – хронічний розлад харчування чи гострий? З моєї точки зору – гострий.

Третій напрямок розвитку гіпотрофії. Хлопчик Г. поступив у клініку на 12-й день життя. Народився від II вагітності, II пологів. Вагітність перебігала на тлі анемії I ст., помірного багатоводдя. Дитина народилася з оцінкою за шкалою Апгар 7/8 балів. Маса при народженні - 3700 г, ріст - 52 см. З пологового будинку виписаний на 6-ий день життя.

З першого дня перебування вдома батьки відмітили неспокій дитини, болючий крик під час пеленання, підмивання, купання. На 7-ий день життя з'явилися обмежені рухи вправому кульшовому суглобі, дитина фіксувала кінцівку, зігнуту в кульшовому та колінному суглобах, при насильному розгинанні посилювався неспокій дитини. Звернулися за медичною допомогою через 6 днів, коли місцево з'явилася припухлість в ділянці верхньої третини стегна та підвищилась температура тіла до субфебрильних цифр. В зв'язку з чим дитина була госпіталізована у спеціалізоване відділення для новонароджених.

На момент госпіталізації стан дитини розцінювався як тяжкий, зумовлений інтоксикаційним синдромом та місцевими змінами. При огляді - виражений неспокій, гіперестезія, болючий крик. Температура тіла 38,2 С. Блідість шкіри з сіруватим відтінком, периоральний та акроціаноз. В ділянці правого кульшового суглобу набряк м'яких тканин, відсутність активних та болючість пасивних рухів правою нижньою кінцівкою. Підшкірно-жирова клітковина стоншена на животі, товщина складки до 1

см. Дитина на грудному годуванні, зі слів мами, два останні дні смокче в'яло, неохоче, періодично зригує. Маса на момент госпіталізації (12 днів життя) 3400 г. Зміни з боку органів дихання: здуття грудної клітки, коробковий відтінок при перкусії, аускультативно – ослаблене дихання в задне-нижніх відділах. Частота дихання 56 за 1 хв. Частота серцевих скорочень - 158-164 за 1 хв. Живіт м'який. Печінка збільшена на 2,5 см, еластична; селезінка на рівні реберної дуги. Випорожнення жовтого кольору без патологічних домішків, 4 рази на добу. З пупкової ранки слизисті, слизисто-кров'янисті виділення.

При обстеженні - загальний аналіз крові: лейкоцитоз (лейкоцити $18,2 \times 10^9/\text{л}$), виражений зсув формули вліво (юні 4%, паличкоядерні 18%, сегментоядерні 43%), нейтрофіліоз. На рентгенограмі кісток кульшових суглобів - ознаки епіфізарного остеомієліту правої стегнової кістки; органів грудної клітки – ознаки двобічної пневмонії. При бактеріологічному дослідженні крові, виділень з пупкової ранки, пунктату з кульшового суглобу виявлено масивний ріст золотистого стафілокока.

Клінічний діагноз: Пізній (постнатальний) стафілококовий сепсис новонародженого, септикопіємічна форма (омфаліт, остеомієліт правої стегнової кістки, двобічна пневмонія, ДН II ст.), гострий перебіг, період розпалу. Постнатальна гіпотрофія I ст., інфекційного генезу, період прогресування.

Лікування проводилося комплексне за загальноприйнятою методикою, сумісно з хірургами. Антибактеріальна терапія здійснювалася трьома курсами. На I курс призначали комбінацію амікацину і цефатоксиму. На II курс - ванкоміцин. Третім курсом - лінкоміцин.

Через 5 днів - стан дитини значно полегшився. Хлопчик став активнішим, нормалізувалася температура тіла, покращився апетит, припинилися зригування, намітилася позитивна динаміка в масі. В задовільному стані виписана додому на 38-й день стаціонарного лікування. Маса на момент виписки – 3900 г.

Дитина за час хвороби (38 днів) втратила понад 1100 г маси тіла (біля 20 %), що ніяк не підтверджує хронічний розвиток розладу живлення у хлопчика. Його неможливо віднести навіть до затяжного. Гостре захворювання і гострий розвиток гіпотрофії.

Наступна виписка історії також свідчить про занадто скорий розвиток гіпотрофії, коли дитина втрачає у масі кожного дня. Василько, 25 днів, поступив в клініку із скаргами мами на 3-5 разове блювання протягом доби. Об'єм блювотних мас перевищує об'єм одержаної їжі на одне годування, блювання виникає між прийомами їжі, блювотні маси містять сквашене та свіже молоко, мають кислий запах; а також втрату маси тіла.

З анамнезу захворювання вияснено, що блювання спостерігаються з 18 дня життя хлопчика, спочатку воно було 1-2 рази на добу. Прийом ферментів та сорбентів були не ефективними. Частота блювання та об'єм блювотних мас збільшувався, дитина втрачала масу, стала кволою,

гіподинамічною. Мама також відмічала закрепи, кал мав форми “овечого”, в незначній кількості, один раз в три доби.

Анамнез життя: хлопчик народився від першої доношеної вагітності з масою 3.450 г, зростом – 51 см. На грудному вигодуванні, під час контрольного зважування з’їдає по 80 мл, але груди висмоктує не повністю, тобто молока у мами достатньо.

Об’єктивно: Хлопчик млявий, гіподинамічний, шкіра бліда, суха, еластичність помірно знижена, тургор м’яких тканин дряблий, велике тім’ячко 2, 5 x 2,0 см, запавше, підшкірна жирова клітковина відсутня на животі, грудях, витончена на стегнах, де звисає складками. Маса тіла 2900 г, дефіцит складає 29 %, індекс Чулицької – 2. В легенях дихання жорстке, його частота 44 в 1 хвилину, ЧСС 148 в 1 хвилину. Діяльність серця ритмічна, тони послаблені, функціональний систолічний шум. Живіт вздутий, випинання в епігастрії, при пальпації відмічається ущільнення, не болюче, рухоме.

Загальний аналіз крові підтверджує наявність анемії середньої важкості (Hb – 82 г/л). В сироватці крові помірне зниження білка (56 г/л), калію (3,4 ммоль/л), хлору (92,2 ммоль/л). ЕФГДС – антральний відділ шлунку розширений, складчастий, просвіт пілоричного каналу вузький, не розкривається при роздуванням повітрям та після проведення атропінізації. В просвіті шлунку наявне зквашення молока.

На основі вище вказаного хлопчику встановлено діагноз: вроджений пілоростеноз; постнатальна гіпотрофія, II ступеню, період прогресування; дефіцитна анемія, середньої важкості.

Проведено хірургічне втручання, під час якого було розсічено серозно-м’язовий шар пілоруса та сформовано необхідний канал.

У хлопчика зникло блювання, покращився загальний стан, щоденно збільшувалася маса тіла.

Таким чином, дитина за тиждень втратила майже третину маси тіла, що привело до виснаження і порушення обміну речовин та опірності організму. Відновлення проходження їжі через пілоричний канал нормалізувало діяльність шлунково-кишкового тракту і організму в цілому.

Приведені виписки із історії хвороби підтверджують достатньо швидкий (гострий) розлад живлення у дітей раннього віку на тлі кишкової інфекції (діареї), спадкового захворювання (галактоземія), генералізованої інфекції (сепсис), вродженої аномалії розвитку шлунково-кишкового тракту (пілоростеноз). Гіпотрофія при наведених набутих і вроджених захворюваннях є однією із важливих клінічних ознак (критерієв) тої чи іншої хвороби і не може бути окремою нозологічною формою. Але вирішальне прогностичне значення гіпотрофії при тому чи іншому захворюванні виправдовує умовне сприйняття цього патофізіологічного стану, як окремого захворювання.

При порушенні кількісного і якісного харчування, догляду і виховання гіпотрофія, в більшості випадків, розвивається поступово, непомітно для батьків. В таких випадках умовно можна говорити про хронічний розвиток живлення дитини. Умовно тому, що уважне спостереження за дитиною дозволить виявити перші ознаки гіпотрофії на її початку (тижні), а не так, як це ми відмічаємо у наступному випадку.

Хлопчик С., 5 міс., госпіталізований в інфекційно-боксоване відділення ОДКЛ зі скаргами матері на в'ялість дитини, відмову від їжі, зригування у великій кількості після кожного годування, відсутність прибавки в масі, зниження температури тіла до $35,6^0$ С, рідкі випорожнення (до 10 разів на добу) жовто-зеленого кольору з домішками слизу та неперетравленої їжі.

З анамнезу відомо, що хворіє протягом 2-х тижнів. Захворювання почалося поступово зі зниження апетиту, періодичного зригування, повільної прибавки в масі. За тиждень до поступлення з'явилися розлади випорожнень, проте батьки за медичною допомогою не звернулися. На шостий день після цього дитина у вкрай тяжкому стані доставлена в ОДКЛ.

З анамнезу життя відомо, що дитина від II вагітності, II термінових пологів. Народилася з оцінкою за шкалою Апгар 8-9 балів, масою 3300 г, зростом 50 см. З пологового будинку виписана на 7-й день. Період новонародженості протікав без особливостей.

Харчування дитини неадекватне. З другого тижня життя дитина переведена на штучне вигодовування, в зв'язку з гіпогалактією у матері. Протягом двох тижнів годувалася розведеним коров'ячим молоком у співвідношенні 1:2, а далі цільним (годування безрежимне, при найменшому неспокої мама давала дитині пляшечку з коров'ячим молоком; зі слів мами, дитина висмоктувала до 150-200мл на одне годування, кратність - в середньому 7 разів; таким чином, іноді добовий об'єм перебільшував 1 л). Харчові добавки (сік, фруктове пюре), пригодовування не вводилися.

До 3-х місячного віку, зі слів мами, дитина розвивалася добре, набирала в масі, утримувала голову, розглядала яскраві іграшки, "гугукала", посміхалася.

При вступі до клініки стан дитини розцінювався як вкрай тяжкий: виражена сонливість, апатія, відсутня реакція на оточуюче. Дитина пониженого живлення, маса тіла 4100 г (дефіцит 38%), відстає в рості (7 см), індекс вигодованості Чулицької - від'ємний, коефіцієнт фізичного розвитку 0,62.

Шкірні покриви холодні на дотик, бліді, з мармуровим відтінком, периоральна та периорбітальна сірість. Підшкірно-жирова основа відсутня на всьому протязі, вилиці запавші, обличчя "старече" - трикутної форми, шкіра суха, зморщена. Тургор м'яких тканин, еластичність шкіри різко

знижені. Язик густо обложений білою осугою, зів блідо-рожевий. Температура тіла 35,6⁰С.

Спостерігається збільшення лобних і тім'яних горбів ("квадратна голова"), обвід голови 43 см (при нормі 41 см), велике тім'ячко 2,0х3,0 см, запавше, краї податливі, м'які.

Частота дихання 36 за 1 хв., частота серцевих скорочень 132 за 1 хв. Живіт здутий. Печінка виступає з-під реберної дуги на 3,5 см, помірної щільності. Селезінка+1 см. Випорожнення жовто-зеленого кольору, з домішками неперетравленої їжі.

Дитина відстає в психомоторному розвитку: не тримає голівки, не "гулить", погано реагує на звуки та яскраві предмети.

Обстеження: в загальному аналізі крові дефіцитна анемія середньої тяжкості (гемоглобін 76 г/л, еритроцити $2,6 \times 10^{12}$ /л, кольоровий показник 0,7), помірний лейкоцитоз ($10,8 \times 10^9$ /л), зсув формули вліво (п - 9%). Біохімічні показники (глюкоза, загальний білок, білірубін, його фракції, амілаза, лужна фосфатаза, АЛТ, АСТ) в межах норми. При бактеріологічному дослідженні калу - патологічної флори не виявлено. В копрограмі: наявність жирних кислот, нейтральних жирів у невеликій кількості, лейкоцити 2-3 в полі зору, слиз у помірній кількості, яйця глистів, простіші не виявлені.

На ЕКГ - ознаки гіпоксії міокарду. При УЗД внутрішніх органів: печінка - однорідної структури, дещо підвищеної ехогенності, побільшена. Жовчевий міхур видовжений. Підшлункова залоза слабо візуалізується. Нирки - у типовому місці, контури чіткі. Нейросонографія: півкулі головного мозку симетричні, бокові шлуночки не розширені, підвищення ехогенності мозкових структур.

Клінічний діагноз: Постнатальна гіпотрофія III ст., аліментарного генезу, період прогресування. Рахіт II ст., підгострий перебіг, період розпалу. Дефіцитна анемія, середньої тяжкості.

Призначене лікування: лікувально-охоронний режим; корекція харчування за принципами "омолодження їжі" та двофазного харчування (ацидофільний "Малиш" кожні 2 год. з розрахунку на належну масу. I-ий тиждень - 1/3 від добової кількості; II-ий тиждень - 1/2 від добової кількості; III-ій тиждень - 2/3 від добової кількості; IV-ий тиждень - 950 мл). Недостатній об'єм їжі замінили парентеральним харчуванням, електролітними розчинами, фруктовими та овочевими відварами. Замісна терапія у вигляді шлункового соку, панкреатину; вітамінотерапія (парентерально); бактерійні препарати (лактобактерин, хілак); препарати заліза в дозі 5 мг/кг (ферроцерон); стимулююча терапія (апілак); фізіопроцедури (озокеритові аплікації на ділянку живота, загальний масаж, УФО).

В динаміці стан дитини значно покращався, відновився апетит, збільшився приріст в масі.

Зрозуміло, що розлади живлення у цієї дитини розпочалися не два тижні тому, як відмічають батьки, а в першій половині першого місяця життя, коли хлопчик розпочав отримувати неадекватну в кількісному та якісному відношенні їжу (розведене водою (2 частини) коров'яче молоко (1 частина), а потім тільки коров'яче молоко). І знову ж таки гіпотрофія була клінічним проявом кількісного та якісного голодуванням.

Все наведене вище дозволяє мені зробити висновок:

1. Розвиток гіпотрофії може бути гострим (вроджені анатомічні вади шлунково-кишкового тракту, тяжкі гострі захворювання), підгострим (частіше спадкові синдроми мальабсорбції), хронічним (частіше це порушення кількості і якості харчування, дефекти режиму харчування, догляду і виховання). Однак, гіпотрофія не потребує визначення характеру перебігу (гострий, підгострий, хронічний). Але завжди необхідно конкретизувати походження її та тяжкість. Затяжний або хронічний перебіг гіпотрофії, як і її тяжкі форми свідчать про низьку медичну та загальну культуру батьків та відсутність кваліфікованого лікарського спостереження за розвитком дитини. Наявність гіпотрофії є найбільш чутливим індикатором недостатньо уважного відношення сім'ї і держави до здоров'я дітей раннього віку, а відповідно, і до здоров'я всієї людності.

2. Гіпотрофія не є нозологічною формою, а є проявом патофізіологічних процесів в організмі при будь-якому захворюванні, якісному і кількісному голодуванні, грубому порушенні догляду та виховання дитини.

3. Попередження розвитку гіпотрофії взагалі і її тяжких форм є постійною і важливою ланкою роботи педіатра.

Ось чому ми ні на мить не можемо про це забувати і обов'язково (!) включати в комплексну терапію тяжкого захворювання у дітей раннього віку чинники, які попереджують розвиток гіпотрофії або знижують ступінь її тяжкості.

ДАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ МАЛЬАССИМІЛЯЦІЇ У ДІТЕЙ

Шадрін О. Г., Муквіч О. М.

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії
медичних наук України»

Під терміном **мальассиміляція (К 90)** об'єднується комплекс змін для характеристики порушень процесів розщеплення основних компонентів їжі (мальдігестія) та всмоктування кінцевих продуктів гідролізу одного або декількох харчових речовин з розвитком характерної клінічної симптоматики (мальабсорбція). Цей термін отримав досить широке використання в міжнародній термінології. Незважаючи на більшу точність терміну «мальассиміляція», в вітчизняній гастроентерології частіше використовується термін «мальабсорбція», що, можливо, пояснюється тим, що при обох станах одно або декілька важливих для нормального функціонування організму речовин поступають у внутрішнє середовище в недостатній кількості. Крім того, ізольоване порушення процесів травлення і процесів всмоктування характерно лиш для спадкових захворювань. В більшості ж випадків набутої патології мають місце сполучні порушення. Диференціація ж синдрому мальдігестії і синдрому мальабсорбції досить складна і практично часто неможлива. При цих патологічних станах відмічається недостатній перехід через стінку кишечника із харчового тракту до внутрішнього середовища одного або декілька основних харчових компонентів в результаті вродженого, набутого зниження або повної відсутності активності одного чи декількох ферментів, необхідних для повноцінного розщеплення харчових речовин та достатнього забезпечення організму продуктами їх гідролізу. У дітей раннього віку стани, що пов'язані з порушенням кишечного травлення та всмоктуванням, зустрічаються досить часто, але із-за низької обізнаності педіатрів та недостатньої діагностики синдром мальассиміляції несправедливо продовжує вважатися «нечастим» захворюванням. Велика кількість подібних захворювань та досить складна генетична і клінічна гетерогеність в межах кожного із них часто вводять в оману практикуючих лікарів, які намагаються відокремитись від проблеми в цілому, вказавши на незначну частоту більшості подібних захворювань. Разом з тим, загальна частота розповсюдженості всієї групи подібних порушень достатньо велика, а крім того, рідкість захворювання не слугує полегшенням для хворого. Під терміном «синдром мальассиміляції» на сьогоднішній день об'єднуються більше ніж 70 захворювань і синдромів, що представляє суттєві класифікаційні труднощі. Всі вони проявляються діареєю та призводять до неадекватного забезпечення організму есенціальними нутрієнтами з метаболічними порушеннями і редукцією маси тіла.

До первинного синдрому мальассиміляції відносять вроджені (спадкові) ферментопатії (ензимопатії): первинні аномалії ентероциту, недостатність дисахарідаз і пептидаз щіткової кайми тонкої кишки, недостатність ентерокинази (або дуоденази), порушення всмоктування амінокислот, вітамінів, муковісцидоз. З більшістю з цих захворювань лікар зустрічається ще в неонатальному періоді. Новонароджений з клінічною симптоматикою такого захворювання – досить складна ситуація для діагностики та призначення адекватного лікування. **Вторинна (набута) мальассиміляція** розвивається при порушенні всмоктування після хірургічного втручання (резекція) або захворювань шлунка, підшлункової залози, тонкої і товстої кишки, цукрового діабету та ін. **Патогенез** синдрому мальассиміляції складний, а численні патогенетичні ланцюги його до теперішнього часу залишаються нез'ясованими. Однак, з тою чи іншою долею вірогідності можливо виявити рівень так званої «поломки»: фаза порожнинного і (або) мембранного травлення, всмоктування чи відтоку. Розвиток синдрому може бути пов'язаний з порушенням діяльності органів як травної, так і інших систем організму, що дозволяє виділити гастрогенний, панкреатогенний, гепатогенний, ентерогенний, неврогенний, імунний, ендокринний, ятрогенний і т.д. типи синдрому мальабсорбції.

Причини, які призводять до розвитку синдрому мальассиміляції:

1. Гастрогенні: гастрити з секреторною недостатністю, резекція шлунку (гастректомія), демпінг-синдром.
2. Гепатогенні: хронічні гепатити, цироз печінки, холестази.
3. Панкреатогенні: хронічний панкреатит, резекція підшлункової залози, муковісцидоз.
4. Ентерогенні:
 - а) неінфекційні: ферментопатії (недостатність дисахарідаз: лактази, сахарази, ізомальтази, трегалази, ентерокинази), целиакия, тропічна спру, ексудативна ентеропатія; хвороба тяжких ланцюгів, виразковий коліт, хвороба Крона (гранулематозний ентерит і коліт), дивертикульоз, спадковий сімейний поліпоз, синдром короткої кишки, кишечний дисбактеріоз;
 - б) інфекційні: бактеріальні, вірусні, паразитарні інвазії.
5. Судинні: хронічна інтестинальна ішемія (ішемічний ентерит і коліт).

6. Системні захворювання з вісцеральними проявами: амілоїдоз, лімфома, склеродермія, хвороба Уїппла, васкуліти.

7. Лікарські, радіаційні, токсичні.

Заключний етап процесів травлення та всмоктування харчових речовин відбувається в кишечнику. Так, при ураженні тонкої кишки досить часто спостерігаються синдроми недостатності травлення та синдром недостатності кишечного всмоктування. Ці два синдроми тісно пов'язані між собою, точніше, недостатність травлення є складовою частиною синдрому порушеного всмоктування.

Основними складовими синдрому мальасиміляції є синдром недостатності травлення та синдром порушеного всмоктування.

Синдром недостатності травлення – це прояви порушень перетравлення харчових речовин внаслідок дефіциту травних ферментів. В основі виникнення порушень травлення лежить генетично обумовлене або набуте недостатнє виділення харчових ферментів тонкої кишки. При цьому спостерігається відсутність синтезу одного чи декількох ферментів або зниження їх активності, або зміни біохімічних реакцій, які впливають на ферментативну активність. Серед вроджених ферментопатій найбільш часто зустрічається недостатність дісахаридаз (лактази, сахарази, ізомальтази та ін.), пептидаз (глутенова ентеропатія), ентерокінази. Набуті ферментопатії розвиваються при деяких соматичних захворюваннях (хронічний ентерит, хвороба Крона, дивертикульоз з дивертикулітом та ін.), резекції тонкої кишки, захворюваннях інших органів ШКТ (панкреатит, гепатит, цироз печінки) або ендокринної системи (діабет, гіпертиреоз), а також при лікуванні антибіотиками, цитостатиками, опроміненні. Серед набутих ферментопатій досить часто зустрічається аліментарна, при якій порушення синтезу і активності ферментів обумовлені характером харчування. Так, дефіцит білка, вітамінів, мікроелементів в раціоні, незбалансоване харчування (амінокислотний дисбаланс, порушення співвідношень між жирними кислотами, водо- і жиророзчинними вітамінами, мінеральними солями) можуть призводити до стійких розладів процесів травлення. Пригнічення активності біосинтезу ферментів і білка може бути обумовленої токсичним впливом деяких природних компонентів їжі або чужорідними домішками. Так, у цілого ряду харчових продуктів (бобові, злакові, рис, яйця та ін.) знайдені термостабільні специфічні білкові інгібітори, які утворюють стійкі комплекси з протеїназами шлунково-кишкового тракту, викликаючи пригнічення їх активності і внаслідок цього порушення травлення і засвоєння білків їжі. Біосинтез деяких ферментів порушується при недостатності коферментів – водорозчинних вітамінів. Це пов'язано з наявністю в продуктах антивітамінів, які руйнують або заміщають вітаміни в структурі молекули ферменту, значно зменшують або повністю пригнічують специфічну дію

вітамінів. Так, антагоністами нікотинової кислоти є низькомолекулярні сполуки – ніацитин і ніациноген, які виділено із кукурудзи, піридоксину – лінатин, що міститься в семенах льону. Прісноводні риби містять тіаміназу, яка каталізує гідролітичне розщеплення тіаміну. Білок авідин, який знаходиться в сирих яйцях утворює в ШКТ стійкий комплекс з біотином. Забруднення харчових продуктів солями тяжких металів (ртуть, миш'як), пестицидами, мікотоксинами (афлатоксини, трихотеценові мікотоксини і ін.), які реагують з сульфгідрильними групами білкових молекул, подавляють біосинтез білка, викликають пригнічення ферментативної активності.

Виділяють декілька форм синдрому недостатності травлення:

- порушення переважно полостного травлення,
- порушення переважно пристіночного (мембранного) травлення,
- порушення переважно внутриклітинного травлення,
- змішані форми.

Всі ці порушення супроводжуються діарейним синдромом, метеоризмом і іншими диспепсичними розладами. Разом з тим, кожна із форм має свої клініко-патогенетичні особливості. **Порушення переважно полостного травлення (диспепсія)** виникає внаслідок некомпенсованого зниження секреторної функції шлунка, кишечника, підшлункової залози, жовчовиділення. Суттєву роль в її виникненні відіграє порушення моторної функції ШКТ: застій вмісту внаслідок спазму, стенозу або здавлення кишки, прискорений пасаж харчового хімусу, спричинений активною перистальтикою. Поява диспепсії може обумовлюватись перенесеними кишечними інфекціями, зміною кишкової мікрофлори, коли зменшується кількість біфідо-лактофлори, кишкової палички, заселяються мікроорганізмами верхні відділи тонкої кишки, активується потенційно-патогенна флора, викликаючи процеси бродіння та гнієння в товстій кишці. До диспепсії можуть призводити аліментарні порушення: переїдання, незбалансоване харчування, прийом великої кількості вуглеводів, білків, жирів або їжі зі зниженою кількістю вітамінів. Особливо небезпечне харчове навантаження в поєднанні з психічними і фізичними перевантаженнями, переохолодженням, тобто з факторами, які призводять до пригнічення секреторної функції травних залоз. В патогенезі диспепсії важливу роль відіграє недостатньо повне розщеплення харчових речовин травними ферментами, які знаходяться в порожнині кишечника. **Недостатність пристіночного травлення** розвивається при хронічних захворюваннях тонкої кишки, морфологічним субстратом яких є запальні, дистрофічні і склеротичні зміни слизової оболонки, зміни структури ворсинок і мікроворсинок і зменшення їх числа на одиницю поверхні. Виникненню недостатності пристіночного травлення сприяють зміни ферментного прошарку кишкової поверхні і розлади кишкової перистальтики, при яких порушується транспорт

харчових речовин із порожнини кишки на поверхню ентероцитів. **Недостатність внутрішньоклітинного травлення**, спричинена первинною або вторинною ферментопатіями, в основі яких лежать генетично обумовлені або набуті непереносимість дисахаридів та деяких білків.

Первинна недостатність внутрішньоклітинного травлення частіше розвивається у дітей на першому році життя при введенні в їжу непереносимого дисахариду.

Набута недостатність зазвичай є наслідком захворювань тонкої кишки. В патогенезі синдрому суттєве значення має посилення процесів бродіння внаслідок надходження нерозщеплених дисахаридів в товсту кишку з активацією мікробної флори, токсична дія фракцій деяких білків (гліадіну).

Синдром порушеного всмоктування (мальабсорбція) характеризується розладами всмоктування в тонкому кишечнику одного або декількох харчових речовин і порушенням обмінних процесів.

В основі його розвитку лежить ряд факторів:

- морфологічні зміни слизової оболонки тонкої кишки;
- зміни ферментних систем, порушення травлення харчових речовин;
- розлад специфічних транспортних механізмів;
- кишечний дисбіоз;
- порушення моторної функції кишечника.

Виділяють первинний (спадковообумовлений) і вторинний (набутий) синдром порушеного всмоктування. Первинний синдром розвивається при спадкових змінах будови слизової оболонки тонкої кишки та генетично обумовленій ферментопатії. До цієї групи входять відносно нерозповсюджені вроджені порушення всмоктування в тонкому кишечнику, які обумовлюються дефіцитом в слизовій оболонці тонкої кишки специфічних ферментів-переносчиків. При цьому порушуються всмоктування моносахаридів і амінокислот (триптофану). До цієї групи відносять, наприклад, порушення всмоктування білка злаків (пшениці, ячменю, ржи, вівса) – глютену. Серед первинних порушень всмоктування в більш дорослому віці частіше зустрічається непереносимість дисахаридів.

Вторинний синдром недостатності всмоктування пов'язаний з набутими змінами структури слизової оболонки тонкої кишки, які виникають при тих чи інших її захворюваннях, а також хворобах інших органів брюшної порожнини з залученням до патологічного процесу тонкої кишки. Серед захворювань тонкого кишечника, які характеризуються порушеннями кишкової абсорбції, – хронічний ентерит, хвороба Крона, хвороба Уїппла, ексудативна ентеропатія, дивертикульоз з дивертикулітом, резекція (більше ніж 1м) та пухлини тонкого кишечника. Синдром недостатності всмоктування може посилюватись при супутніх захворюваннях підшлункової залози, які поєднуються з порушеннями зовнішньосекреторної функції гепатобіліарної системи.

Мальабсорбція (особливо її пристіночна фаза) може швидко розвиватись при отруєннях, втратах крові, авітамінозі, променевому ушкодженні. Тонка кишка дуже чутлива до дії іонізуючого опромінення, при якому порушується нейрогуморальна регуляція, виникають цитохімічні і морфологічні зміни її слизової оболонки, дистрофія та скорочення ворсинок, змінюються ультраструктури епітелію та посилюється процеси його злучення, зменшуються і деформуються мікроворсинки, зменшується їх загальна кількість, пошкоджуються структури мітохондрії.

Виникнення синдрому недостатності всмоктування при гострих і підгострих станах пов'язано з порушенням кишечного травлення харчових речовин та прискореному пасажі вмісту кишечника, а при хронічних станах – з дистрофічними, атрофічними, склеротичними змінами слизової оболонки тонкої кишки. При цьому скорочуються та ущільнюються ворсини і крипти, зменшується кількість мікроворсинок, в стінці кишки розростається фіброзна тканина, порушується крово- і лімфовідток. Зменшення загальної всмоктувальної поверхні та всмоктувальної здібності ентероцитів призводить до надходження в організм недостатньої кількості продуктів гідролізу білків, жирів, вуглеводів, мінеральних солей і вітамінів, порушуються обмінні процеси, розвивається аліментарна дистрофія.

Патологічні процеси в тонкому кишечнику, які виникають при білковій недостатності, нагадують такі при захворюваннях кишечника. Вони характеризуються витонченням слизової оболонки, втратою дисахарідаз щітковою каймою, порушенням всмоктування моно- і дисахаридів, зменшенням травлення і всмоктування білків, збільшенням часу транспорту вмісту по кишці, заселенням бактеріями верхніх відділів тонкої кишки. При порушенні структури слизової оболонки тонкої кишки змінюється її пасивна проникливість, а макромолекули можуть проникати в субепітеліальні тканини, підвищуючи вірогідність функціонального пошкодження міжклітинних зв'язків. Недостатнє утворення ферментів, які розщепляють білки, транспортних переносників кінцевих продуктів травлення через кишечну стінку призводить до дефіциту амінокислот і білкового голодування організму. Дефекти процесів гідролізу, порушення всмоктування і утилізації вуглеводів спричиняють дефіцит моно- і дисахаридів.

Розлад процесів розщеплення і всмоктування ліпідів посилює стеаторею. При порушенні всмоктування жирів, яке найбільш вивчено, суттєву патогенетичну роль відіграють: зміни слизової оболонки, дисбактеріоз кишечника, зниження секреції панкреатичної ліпази, порушення емульгування жирів жовчними кислотами, а також надлишкове надходження солей кальцію і магнію з їжею. У хворих з захворюваннями кишечника розвивається дефіцит водо- та жиророзчинних вітамінів, заліза, мікроелементів, обумовленні порушеннями всмоктування

цих речовин. Встановлено також вплив деяких харчових речовин на всмоктування інших. Так, у хворих з порушеннями всмоктування нікотинової кислоти виявляється білкова недостатність – дефіцит триптофану.

Всмоктування харчових речовин залежить також від локалізації патологічного процесу в тонкому кишечнику. Ураження переважно проксимальних відділів тонкої кишки супроводжується порушеннями всмоктування вітамінів групи В, фолієвої кислоти, заліза, кальцію, моносахаридів, середніх відділів – амінокислот і жирних кислот, дистальних відділів – вітаміну В₁₂ і жовчних кислот.

Вибіркова недостатність тільки однієї харчової речовини майже не зустрічається, частіше відбувається порушення всмоктування ряду інгредієнтів, що обумовлює різнобічні клінічні прояви.

Клінічна картина синдрому мальасиміляції характеризується двома основними симптомами: місцевим та загальним. Перший є результатом порушеного травлення, а другий – порушеного всмоктування в тонкому кишечнику.

Проявами місцевого ентерального симптому є: діарея, поліфекалія, тенезми, буркотіння, переливання, здуття живота, метеоризм, флатуленція та біль в середніх відділах живота.

В більшості випадків мальасиміляція супроводжується тривалим, персистуючим діарейним синдромом, який отримав назву «хронічна діарея».

Під поняттям «хронічна діарея» у дітей раннього віку слід розуміти систематичні рясні випорожнення з частотою більше 3 разів на день, маса якого перевищує 300 г/добу, тривалістю більше трьох тижнів.

Клінічні прояви залежать від типу хронічної діареї:

- ексудативна діарея – стілець рідкий, часто з кров'ю та гноєм;
- осмотична діарея – поліфекалія, велика кількість залишків неперетравленої їжі (стеаторея, креаторея та ін.);
- секреторна діарея – безболісна, рясна, водяниста діарея (більше 1 л на добу);
- моторна діарея – помірний об'єм фекалій (до 500 мл/добу) з наявністю в них неперетравлених залишків їжі.

Основні характерні клінічні ознаки, що розвиваються при синдромі мальасиміляції у дітей раннього віку, досить характерні ознаки:

- зниження маси тіла до кахексичних станів;
- діарейний синдром;
- загальна слабкість;
- психоемоційні розлади ;
- розлад деяких видів обміну речовин;
- поліфекалія;
- стеаторея;
- креаторея;

- амілорея;
- ацидоз;
- полігіповітаміноз;
- остеопороз і навіть остеомаліяція;
- В₁₂-фолієво-тазализодефіцитна анемія;
- дистрофічні зміни шкіри, нігтів;
- гіпопротеїнемічні набряки;
- атрофія м'язів;
- полігландулярна недостатність.

Загальний ентєральний синдром характеризується порушенням трофіки, фізичного розвитку, змінами шкіри та її придатків, зубів, м'язів, внутрішніх та ендокринних органів. Шкіра – суха, місцями гіперпігментована, виникають набряки внаслідок порушення білкового і водно-електролітного обміну, підшкірна клітковина розвинута слабо, випадає волосся, підвищується ломкість нігтів.

Клінічними ознаками дефіциту вітамінів є:

- при недостатності аміну – парестезії шкіри рук та ніг, болі в ногах, бєсоння;
- нікотинової кислоти – глосит, пелагроїдні зміни шкіри;
- рибофлавіна – хейліт, ангулярний стоматит;
- аскорбінової кислоти – кровоточивість десен, крововиливи на шкірі;
- вітаміну А – розлад сумеречного зору;
- вітаміну В₁₂, фолієвої кислоти – анемія.

До клінічних ознак, які пов'язані з порушенням обміну електролітів, відносяться:

- при дефіциті натрію – тахікардія, артеріальна гіпотонія, спрага, сухість шкіри та язика;
- калію – болі слабість в м'язах, послаблення сухожильних рефлексів, порушення серцевого ритму, частіше у вигляді екстрасистолії;
- кальцію – позитивний симптом м'язевого валіку внаслідок підвищення нервово-м'язевої збудливості, онеміння губ і пальців, остеопороз, іноді остеомаліяція, переломи кісток, судоми м'язів.

При синдромі мальассиміляції у дітей раннього віку проводять комплекс обстежень, що включає:

1. Аналіз периферичної крові
2. Копрологічні дослідження

3. Бактеріологічне дослідження випорожнень з метою виділення патогенних бактерій і визначення чутливості до антибіотиків: результати позитивні у 40% хворих при діареї, що супроводжується лихоманкою і лейкоцитами в копрограмі
4. Мікроскопія калу на наявність гельмінтів та їх яєць (триразове дослідження)
5. Проба на приховану кров, на виявлення стеатореї
6. Забарвлення по Райту або метиленовим синім для виявлення лейкоцитів, що вказує на інвазивні інфекційні причини діареї. Інколи можна виділити *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens* і *Entamoeba histolytica* без присутності лейкоцитів в калі. Функціональні діареї, мальасиміляція також не приводять до появи клітинних елементів запалення.
7. Тест латекс-агглютинації для виявлення *Clostridium difficile*.

Спеціальні методи дослідження

- Іригографія
- Ректоколоноскопія (проктосигмоидоскопія)
- Біопсія для визначення патологічних змін в стінці кишечника на гістологічному рівні.

Діагноз синдрому мальасиміляції крім характерної клінічної картини встановлюють на підставі:

- дослідження крові – анемія, гіпопротеїнемія, гіпохолестеринемія, гіпокальціємія, гіпоферемія, помірна гіпоглікемія;
- копрологічного дослідження – стеаторея, креаторея, амілорея (виявляють внеклітинний крохмаль), підвищеного виділення з калом неперетравлених харчових речовин, зниження рН калу до 5,0 і нижче (при дисахарідазній недостатності);
- дослідження добового діурезу – лактозурія (при дефіциті лактази);
- проби з нагрузкою моно- і дисахарідами (глюкозою, D-ксілозою, сахарозою, лактозою) з послідовним визначенням їх в крові, калі, сечі (при діагностиці дисахарідазної недостатності);
- добової екскреції білка з калом тасечею (при діагностиці ексудативної гіпопротеїнемічної ентеропатії);
- визначення специфічних антитіл в сироватці крові– до глютену (целиакія);
- при рентгенологічному дослідженні тонкої кишки звертають увагу на пасаж барію, рельєф слизової оболонки, рівень рідини та газу;
- гістологічне дослідження біоптату слизової оболонки голодної або дистального відділу дванадцятипалої кишки – дозволяє охарактеризувати морфологічний субстрат синдрому порушеного всмоктування і визначити його причину (хвороба Уіпла, целиакія);

- тести на всмоктування дозволяють розширити уявлення про ступінь порушення всмоктування різних продуктів кишечного гідролізу (проба з D-ксилозою, лактулозою, галактозою і іншими вуглеводами, йод-калієва проба, проби з навантаженням залізом, каротином);
- методи, засновані на застосуванні речовин, які помічені радіоактивними ізотопами: альбумін, казеїн, метіонін, гліцин, олеїнова кислота, вітамін B₁₂, фолієва кислота.

До сучасних методів діагностики синдрому мальабсорбції можна віднести також визначення кількості водню у видихаємому повітрі, яке залежить від балансу в кишечній мікрофлорі бактерій, що продукують метан або водень. Збільшення кількості водню в видихаємому повітрі може бути обумовлено тим, що частина вуглеводів і білків не абсорбується або не перетравлюється та не абсорбується кишечною слизовою оболонкою, а ферментується бактеріями, які знаходяться в товстому кишечнику або, особливо при збільшеному бактеріальному зрості, також і в тонкому кишечнику з утворенням водню чи метану. Частина цього водню попадає через слизовий бар'єр в кровообіг та через декілька хвилин зв'являється в видихаємому повітрі. Таким чином, точне визначення H₂ в частинках на мільйон (ppm) в видихаємому повітрі відображає порушення процесів травлення і/або всмоктування вуглеводів.

Діагностика лактазної недостатності

- Визначення рН калових мас (в нормі 5,5 и вище);
- Визначення концентрації лактози у фекаліях хроматографічним методом (кількісний) або якісним експрес-методом із допомогою індикаторних листів (таблеток) «Clinitest» (вміст лактози в калі у грудних дітей 0,07 г%, а у дітей старше 1 року та у дорослих вона відсутня);
- Визначення концентрації галактози у сечі за допомогою спеціальних тест-полосок;
- Тести навантаження з лактозою (приріст глікемії в нормі 1,59 ммоль/л);
- Визначення вмісту водню, метану або міченого ¹⁴C CO₂ у повітрі, яке видихається (діагностичним вважається підвищення водню у повітрі, яке видихається, після навантаження лактозою на 20 ppm – часток на мільйон);
- Визначення активності лактази в біоптатах слизової оболонки тонкої кишки;
- Езофагогастродуоденоскопія ;
- Морфобіопсія слизової оболонки тонкої кишки.

Діагностика глютенкової ентеропатії

- Серологічні та імунологічні тести:
 - Визначення у сироватці крові підвищення титрів специфічних антитіл до гліадину (AGA) класів IgG та IgA; (слід зауважити, що IgA–AGA більш специфічні для целиакії ніж IgG–AGA, але вони можуть визначатися у підвищених титрах і при постінфекційному ентериті, хворобі Крона, виразковому коліті, атопічному дерматиті, ревматоїдному артриті). В теперішній час можливо проводити визначення у крові антитіл до кодеїну ячменю, декаліну жита, авеніну вівса.
 - Визначення підвищення титрів антитіл до тканинної трансглютамінази (tTG) класів IgG та IgA (IgA – більш специфічні). Проте їх діагностична цінність обмежена у пацієнтів із дефіцитом IgA; А tTG часто бувають хибновід'ємними у дітей до двох років, або хибнопозитивними при аутоімунних захворюваннях.
 - Визначення титрів антитіл до ендомізеуму (ЕМА, АЕМА). Специфічність тесту у дітей від 90 до 100%.
 - Визначення титру аутоантитіл до актину (структурний компонент внутрішньоклітинного скелету) – IgA–ААА. Специфічність тесту – 84-95%.
- Морфогістологічне дослідження біоптатів слизової дистального відділу 12–палої кишки або початкового відділу тощо кишки (взяті під час гастродуоденоєюноскопії)
- HLA–типівування методом полімеразної реакції (ПЦР). Доказано, що спадковусхильність до целиакії визначають в основному алелі молекули DQ2 (DQA1*0501, DQB1*0201), менше алелі молекули DQ8 (DQA1*0301, DQB1*0302). Генетичне обстеження має переваги в тому, що воно не залежить від проведення безглютенкової дієти, але близько 30 % населення земного шару є носіями галотипів DQ2 та DQ8 без наявності целиакії.

Діагностика синдрому маласиміляції досить часто базується на ефективності призначеної елімінаційної дієти *exjuvantibus* (при глютенівій ентеропатії, дисахаридазній недостатності та ін.).

Лікування синдрому мальасиміляції проводиться залежно від причини виявлених порушень та включає:

- дієту з обмеженням (виключенням) непереносимих, неперетравлених та продуктів, які подразнюють кишечник;
- засоби, які стимулюють процеси мембранного гідролізу в тонкому кишечнику;
- коррекцію метаболічних розладів;
- ферментні препарати;
- вітаміни (А, В, С, Д, Е, К) у вікових дозуваннях.

- мікроелементи (при виражених клінічних проявах гіпокаліємії, гіпомагніємії);
- засоби, які нормалізують кишечну флору;
- симптоматичні та антидіарейні засоби.

Дієтотерапія повинна бути спрямованою на:

- нормалізацію моторно-евакуаторної функції кишечника;
- зменшення секреції води і електролітів в порожнину кишечника;
- механічне і хімічне збереження кишечника.

Основний метод лікування лактазної недостатності (ЛН) – своєчасно і правильно організована дієтотерапія, яка передбачає обмеження лактози у раціоні, ступінь якого визначається під контролем екскреції вуглеводів із калом.

При первинній ЛН із раціону новонародженого малюка повністю виключається грудне молоко, а в разі штучного вигодовування – суміші на основі коров'ячого молока або молока інших тварин, бо навіть мінімальна кількість лактози може сприяти виникненню важкої діареї. Дієта повинна бути строго безлактозною із використанням спеціалізованих безлактозних сумішей (на основі молочного білка – казеїну, гідролізату білків молочної сироватки із високим ступенем гідролізу або на основі ізоляту соєвого білка).

При вторинній ЛН головна увага приділяється лікуванню основного захворювання, яке призвело до ушкодження ентероциту і зниженню його функціональної активності. Дієтологічні заходи при цьому є тимчасовими, до відновлення стану слизової оболонки тонкої кишки. Рівень зменшення кількості лактози у раціоні також контролюється індивідуально згідно із вмістом вуглеводів у калі – у грудному віці вона не повинна перевищувати 0,25 г%, а у дітей старше 1 року (в нормі) вуглеводи в калі відсутні.

В той же час слід підкреслити, що повністю виключати лактозу із раціону харчування дитини не слід, враховуючи її пребіотичні властивості, як одного з важливих факторів формування нормального біоценозу кишечника. Крім того, лактоза є основним джерелом надходження до організму галактози, яка необхідна, особливо дітям перших місяців життя, для формування центральної нервової системи та сітківки ока. Лактоза сприяє кращому засвоєнню кальцію і магнію, знижує ризик виникнення анемії і рахіту. Невелика кількість лактози сприяє стимуляції виробленню власного ферменту лактази.

У дітей грудного віку для збереження природного вигодовування оптимальним способом зниження надходження лактази до організму є використання ферментованого грудного молока. Для ферментації жіночого молока невелику кількість попередньо зціджене молоко змішують із одним із комерційних препаратів лактази. Препарат використовують у

кожне годування із розрахунку 770–800 мг лактази на 100 мл грудного молока. Годування починають із ферментованого молока, а потім дитину догодовують із груді.

Дітям, які знаходяться на змішаному або штучному вигодовуванні слід підібрати харчування із максимальним вмістом лактози, яке не викликає появи клінічних симптомів ЛН та підвищеного рівня вуглеводів у калі. В залежності від толерантності до лактози і стану дитини, можливе поєднання низьколактозної суміші (від 30 до 50% добової потреби) із стандартним адаптованим замінником грудного молока або сумішшю на основі частково гідролізованого білка. Лікувальна суміш рівномірно розподіляється протягом доби, тобто однакова кількість на кожне годування, при строгому дотриманні режиму харчування. Годування починають із низьколактозної, а закінчують стандартною сумішшю або сумішшю на основі частково гідролізованого білка. Контроль екскреції вуглеводів із калом провадять через 3–7 днів від початку дієтотерапії. В разі відсутності ефекту цього варіанту дієтотерапії, низько- або безлактозні продукти можуть бути використані в якості єдиного продукту харчування.

Алгоритм дієтотерапії лактазної недостатності у дітей першого року життя

Вид вигодовування	Продукт харчування
Природне	Жіноче молоко у поєднанні із ферментом (лактаза)
	В разі неефективності – часткова заміна безлактозною молочною сумішшю (на 1/3–2/3 об'єму кожного годування)
Штучне	Часткова або повна заміна базової молочної суміші низько- або безлактозною сумішшю (на основі молочного або соєвого білка)

Основний та єдиний метод лікування **целиакії** – сувора довічна агліадинова дієта. Вона передбачає виключення із раціону продуктів, що містять глютен – явний (пшениця, жито, ячмінь, овес) або скритий, який може використовуватися, навіть у слідові кількості, як харчовий додаток у технологічному процесі приготування продукту.

Явний глютен містять всі продукти, виготовлені із вище перелічених злаків: хліб, хлібобулочні та кондитерські вироби, макаронні вироби, манна, вівсяна, перлова крупи, напівфабрикати м'ясних, рибних та овочевих блюд у паніровці, пельмені, тощо. Серед продуктів дитячого харчування – дитячі каші на основі пшеничної, манної крупи, „змішані злаки”, дитяче розчинне печиво, м'ясні, рибні, овочеві, фруктові консерви, йогурти із додаванням пшеничної муки або манної крупи.

Скритий глютен містять варені ковбаси, сосиски, напівфабрикати із подрібненого м'яса або риби, різні консерви (м'ясні, рибні, фруктові,

овочеві), деякі сорти морозива, йогуртів, сирків, чіпси, соєві соуси, кукурудзяні хлоп'я, імітація морепродуктів, тощо.

Нетоксичними при целиакії вважаються рис, гречка, кукурудза, пшоно, мука та крохмалі, які виготовлені на основі цих круп, картоплі, маніоки, тапіоки, бобів, сої, гороху, різних горіхів.

Хворим на целиакію можна включати до раціону харчування натуральні м'ясо, рибу, овочі, фрукти, яйця, молочні та кисломолочні (без наповнювачів) продукти, мармелад, зефір, деякі сорти морозива. Крім того, рекомендуються спеціальні безглютенові продукти – замітники хлібобулочних, кондитерських та макаронних виробів. Рекомендовані допустимі рівні глютену – < 20 ppm (20 мг на 1 кг сухого продукту).

Під час лікування целиакії необхідно враховувати наявність вторинних порушень органів та систем і дефіцитних станів.

Так в періоді маніфестації целиакії у дітей раннього віку дуже часто мають місце множинні харчові неприймання. Частіше за все зустрічається вторинна лактазна недостатність та сенсibiliзація до білків коров'ячого молока. Рідше – до інших харчових продуктів (риса, бананам, білку курячого яйця).

При організації харчування таких хворих необхідно виключати з раціону харчування молочних продуктів та сумішей із заміною їх сумішами на основі ізоляту соєвого білку або сумішами на основі гідролізатів білку із додаванням середньоланцюгових тригліцеридів.

Регідратаційна терапія в основному показана при гострій діареї; при хронічній- її призначають при тільки нагальній необхідності. З метою корекції метаболічних розладів показано парентеральне введення білкових гідролізатів, інтраліпіда, глюкози, електролітів, заліза, вітамінів.

Антибактеріальні препарати призначаються при визначенні запального процесу в кишечнику бактеріальної етіології.

Сучасні засоби біотерапії

- **Пробіотики** - живі мікроорганізми, які при надходженні до шлунково-кишкового тракту мають позитивний вплив на склад і властивості кишкової мікрофлори:
 - препарати на основі нових видів мікроорганізмів (спороносних аеробних бацил, ентерококів, аерококів, сахароміцетів та ін.),
 - препарати на основі інактивованих клітин пробіотичної флори.
- **Метаболітні пробіотики** –препарати на основі продуктів метаболізму пробіотичних бактерій (хілак-форте).
- **Пребіотики** -стимулятори росту фізіологічних бактерій .
- **Синбіотики** - комбіновані препарати, які містять пробіотики і пребіотики.
- **Продукти функціонального харчування і нутріцевтики**

Основні вимоги до біопрепаратів:

- Відсутність в складі представників потенційно - патогенних видів;

- Резистентність до шлункового соку, жовчі, фенолу і інших природних інгібіторів харчового тракту;
- Антагонізм до патогенних мікроорганізмів;
- Висока біосинтетична активність (синтез кислот, вітамінів, полісахаридів, бактеріоцинів та ін.);
- Швидка реактивація біомаси;
- Висока швидкість росту популяції;
- Імуномодельюючі властивості;
- Стимулюючий вплив на індигенну фізіологічну мікрофлору;
- Природна резистентність до антибіотиків;

Ферментні препарати. В якості замісної терапії призначають панкреатичні ферменти, що не містять жовчних кислот (панкреатин, креон, мезим-форте, трифермент, панзинорм та ін.). Доза визначається індивідуально в залежності від вираженості синдрому мальасиміляції.

Регулятори моторики

Лоперамід - при гострій діарей після кожного випадку розрідженого стільця (не більше 16 мг/доб); при появі нормальних випорожнень і відсутності акта дефекації протягом 12 год. прийом препарату слід відмінити.

Застереження: при тяжких формах інфекційної діареї, неспецифічному виразковому коліті і хворобі Крона лікування лоперамідом не показано із-за ризику розвитку токсичної діляції кишечника, кишкової непрохідності, посилення ендотоксикозу. Окрім того, у дітей раннього віку препарат може застосовуватись тільки під наглядом лікаря та при виключенні інфекційної природи діареї.

Октреотид, даларгін, блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, форідон) у дітей раннього віку не застосовуються.

Серед симптоматичних засобів застосовують: серцево-судинні, спазмолітичні, вітровінні, в'язучі та ін. Антидіарейний ефект мають в'язучі, антибактеріальні засоби, ентеросорбенти та ін.

При порушенні кишкової абсорбції, обумовленої розладом функції здухвинної кишки (при термінальному ілеїті або резекції цього відділу тонкої кишки), призначають препарати, які адсорбують не всмоктані жовчні кислоти, сприяючи їх виділенню з фекаліями (лігнін) або утворюють з ними в кишечнику не всмоктані комплекси (холестірамін), що також призводить до посиленого виведення їх із організму.

КИСЛОТОЗАВИСИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПОДРОСТКОВ. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ.

Л.К.Пархоменко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Соляная кислота желудочного сока является обязательным физиологическим компонентом для нормальных процессов пищеварения. Прежде всего, она обеспечивает переход неактивного пепсиногена в пепсин, необходимый для расщепления белков, поступающих с пищей. Соляная кислота также поддерживает нужный уровень pH, что предупреждает проникновение в пищеварительный канал патогенных микроорганизмов из внешней среды.

Соляная кислота секретируется париетальными клетками слизистой оболочки желудка, за работу которых отвечают различные рецепторы, основными лигандами которых являются ацетилхолин, гастрин, саматостатин, гистамин. Между рецепторами существует функциональная зависимость. Секреция соляной кислоты осуществляется в середине везикул париетальных клеток в высокой концентрации. Освобождается кислота с париетальных клеток с помощью белка, который размещается на их поверхности. Этот белок доставляет в просвет везикул ион водорода H^+ в обмен на ион K^+ (протонный насос). Взаимодействие медиаторов с рецепторами на париетальных клетках приводят к увеличению внутриклеточного содержания вторичного медиатора, который активизирует протонный насос. Для гистамина вторичным медиатором является цАМФ, для ацетилхолина и гастрина – внутриклеточный Ca^{++} . В 1973 году учеными Форте и Саксом был описан протонный насос париетальных клеток и его функционирование.

Кроме этого, регуляция желудочной секреции осуществляется через парасимпатический и симпатический отделы нервной системы. Стимулирующее действие на продукцию желудочного сока и пепсина оказывает парасимпатический отдел нервной системы (блуждающий нерв). Вместе с этим происходит стимуляция гастрина G клетками СОЖ. Симпатическая нервная система, наоборот, угнетает активность секреции желудочного сока. Базальная секреция определяется активностью блуждающего нерва и отображает циркадный ритм секреции: наивысший вечером в 23 часа и более низкий утром с 5 до 11 часов. Базальная

секреция снижается при использовании антисекреторных препаратов. Во всем мире кислотозависимые заболевания (КЗЗ) по-прежнему остаются актуальной проблемой, требующей своевременных диагностических и лечебных мероприятий, среди них первые места по распространенности занимают язвы двенадцатиперстной кишки и желудка, а также гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), которая является классическим примером КЗЗ. В настоящее время к КЗЗ относят сравнительно большое количество заболеваний пищеварительного тракта, в развитии и поддержании которых кислотопептический фактор имеет существенное значение. Кроме язвенной болезни и ГЭРБ к КЗЗ относят неязвенную диспепсию, гастропатию, индуцированную приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, синдром Золлингера-Эллисона. Согласно данным общемировой статистики в последнее десятилетие отмечается значимый рост числа больных, страдающих ГЭРБ-наиболее ярким хрестоматийным примером кислотозависимой патологии органов пищеварения. Общность патогенетических механизмов в формировании последних вытекает из положения, выдвинутого известным австрийским ученым К.Schwarz (1910), которое гласит «Без кислоты нет язвы», что с современных позиций развития гастроэнтерологии позволяет утверждать: «Без кислоты нет не только язвы, но и других КЗЗ». Впервые современный термин «ГЭРБ» был предложен М. Rossetti в 1966 году. В октябре 1997 года на междисциплинарном конгрессе в Генвале (Бельгия) ГЭРБ была признана в качестве самостоятельной нозологической единицы, и было предложено выделять две формы заболевания: с эндоскопическими изменениями пищевода (собственно ГЭРБ) и без видимых повреждений слизистой оболочки (эндоскопически негативная форма -НЭРБ), то есть ГЭРБ без эзофагита. В 1999 году ГЭРБ официально вошла в Международную классификацию болезней X пересмотра (рубрика K21) и подразделяется на ГЭРБ с эзофагитом (K21.0) и ГЭРБ без эзофагита (K21.1). На принципах доказательной медицины наиболее частым симптомом заболевания была признана изжога, наблюдаемая как минимум у 75% пациентов. Важным этапом в истории ГЭРБ стало выделение одного из осложнений длительно существующего рефлюкс-эзофагита – пищевода Барретта, которое рассматривается как предраковое заболевание в отношении аденокарциномы пищевода. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, ГЭРБ - это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод

желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода. Распространенность ГЭРБ среди взрослого населения составляет до 40%, о чем свидетельствуют широкие эпидемиологические исследования. В некоторых регионах России изжогу, как основной симптом ГЭРБ периодически испытывают до 48,5% мужчин и 51,4% женщин. Корсунский А.А. с соавторами (2002 год) во время эндоскопического исследования верхнего отдела пищеварительного канала эту болезнь выявляли у 6-12% детей. Достоверных данных по распространенности ГЭРБ у детей в Украине нет. Это, возможно, связано прежде всего с особенностями субъективной оценки жалоб ребенка, а также отсутствием данной нозологии в отчетных формах Министерства здравоохранения Украины. Мы проанализировали данные эндоскопического обследования детей, находившихся на лечении в клинике ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины» с 1991 по 2009 год. Было проанализировано 2478 результатов эндоскопии. В 1991 году дуоденогастральный рефлюкс отмечался у 17% обследованных. Поражение пищевода (эзофагит, гастроэзофагеальный рефлюкс) отмечался у 3% больных. Данные за 2009 год свидетельствуют о значительном увеличении количества моторных нарушений у подростков, и уже дуоденогастральный рефлюкс отмечался у 81 % больных, а гастроэзофагеальный рефлюкс- у 25% больных. Еще в 1997 году на VI Объединенной европейской гастронеделе в Бермингеме провозгласили лозунг о том, что XXI век является веком ГЭРБ. В 1998 году ГЭРБ была отнесена к состояниям, которые в наибольшей мере ухудшают качество жизни пациентов. Важность ГЭРБ определяется не только ухудшением качества жизни пациента, обусловленного изжогой, регургитацией, дисфагией, рвотой, болевым синдромом, различными внепищеводными проявлениями, но и риском развития тяжелых осложнений (стриктуры, язвы, кровотечения, пищевод Барретта). Среди большого количества причин, которые объясняют возникновение ГЭРБ у детей, ведущими считают незрелость нижнего пищеводного сфинктера, диспропорции увеличения длины тела и пищевода, относительную или абсолютную недостаточность кардии, повышение внутрижелудочного и внутрибрюшного давления, а также несостоятельность самоочищения пищевода (клиренс). Одной из главных причин несовершенства антирефлюксных механизмов у детей являются нарушения со стороны вегетативной нервной системы. Различают физиологический и патологический гастроэзофагеальные рефлюксы. В случае физиологического рефлюкса отмечается резкое и кратковременное

забрасывание кислого или щелочного содержимого желудка в пищевод без поражения слизистой оболочки и соответственно без клинических проявлений. При патологическом рефлюксе отмечается частое и длительное забрасывание желудочного содержимого в пищевод, что может приводить к воспалению слизистой оболочки пищевода с клиническими проявлениями заболевания.

Основное терапевтическое направление лечения ГЭРБ – использование антисекреторной терапии, золотым стандартом которой, согласно генвальскому консенсусу являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Последние занимают лидирующие позиции при лечении кислотозависимых заболеваний органов пищеварения. История лечения кислотозависимой патологии с использованием природных кислотонейтрализующих соединений начинается с глубокой древности. Одним из первых антацидных препаратов был порошок, полученный из морских кораллов. Первые антисекреторные препараты, получены путем химического синтеза с доказанным и стандартизированным эффектом, появились только в XX веке, а самые эффективные – в его второй половине. Бурное развитие фармакологии привело к появлению более мощных по сравнению с препаратами белладонны антисекреторных средств. Улучшенным приемником препарата красавки стал селективный препарат пирензепин (гастроцепин), блокирующий только M_1 – холинорецепторы париетальных клеток главных желудочных желез. В последующем в развитии фармакотерапии КЗЗ органов пищеварения стала идентификация H_2 - рецептора париетальных клеток, что послужило толчком для разработки их фармакологических блокаторов. За это уникальное открытие J Vlack 1988 году был удостоен Нобелевской премии в области физиологии и медицины. Препараты данного класса обладали, для своего времени, достаточно высокой активностью, однако ряд побочных эффектов (диарея, головные боли и др.) существенно ограничивали их применение. Следующей вехой в развитии антисекреторной терапии явилось открытие в 1973 году A. Ganser и J. Forte H^+-K^+ - АТФазы кислотопродуцирующих клеток желудка, что обусловило создание в 1979 году первого промышленного ИПП - омепразола, а в последующем и других представителей препарата.

В настоящее время ИПП прочно занимают свои позиции как базисное средство лечения КЗЗ органов пищеварения. Благодаря механизму действия на молекулярном уровне (блокирование финальной фазы секреции водородных ионов, независимо от вида стимуляции

рецепторного аппарата париетальной клетки) ИПП на сегодняшний день являются самыми эффективными кислотоснижающими препаратами. Кроме того, молекулярный механизм действия обуславливает низкую частоту побочных эффектов этой группы препаратов. Ингибиторы протонного насоса- это группа соединений, которые специфически взаимодействуют с H^+ , K^+ -АТФ-азой, ингибируя ее. Этот ряд соединений относится к замещенным бензимидазолам. Первым ингибитором протонного насоса, использованным в клинической практике, был омепразол. Вслед за омепразолом появились лансопразол, пантопразол и рабепразол и в последнее время к этим соединениям добавился оптический изомер омепразола – эзомепразол. При пероральном введении ИПП быстро всасываются из кишечника. Капсулы этих соединений покрывают оболочкой, которая устойчива к кислой среде, но растворяется в щелочной, поэтому они проходят через желудок неповрежденными.

После всасывания ИПП быстро перераспределяются между различными тканями. В первую очередь они концентрируются в секреторных канальцах париетальных клеток

Активация омепразола и его аналогов происходит в кислой среде и включает превращение относительно стабильной метилсульфенильной группы в высокореактивный циклический сульфенамид. Это превращение происходит при рН ниже 3.Образующийся тетрациклический сульфенамид реагирует с SH-группами H^+ , K^+ -АТФ-азы, подавляя ее активность.

- При значениях рН 1,0-2,0 все замещенные бензимидазолы превращаются в активный сульфенамид с одинаковой скоростью и действуют одинаково эффективно.
- При рН 3,0 действие пантопразола будет снижено, а при рН 4,0 это соединение практически не будет превращаться в активную форму.
- Для лансопразола, омепразола и эзомепразола половинное снижение скорости превращения в сульфенамид происходит при рН 4,0, а при рН 5,0 активная форма этих соединений практически не образуется.
- Рабепразол будет активен в диапазоне рН от 1,0 до 4,0, а при рН 4,9 активность его снизится наполовину.

Таким образом, ингибирование H^+ , K^+ -АТФ-азы различными соединениями будет определять уровень рН в желудке:

- При рН 5,0 протонный насос будет ингибироваться только рабепразолом
- При рН 4,0 – рабепразолом, лансопразолом, омепразолом и эзомепразолом.

➤ При pH 3,0 – всеми лекарствами

Производные бензилмидазолов активны только в том случае, когда протонный насос секретирует кислоту, из чего было сделано заключение, что они являются пролекарствами, которые превращаются в активную форму в кислой среде.

Замещенные бензилмидазолы являются высокоэффективными ингибиторами секретирующей желудочной H^+ , K^+ -АТФ-азы, и, таким образом, подавляют конечную стадию секреции кислоты

Бензимидазолы накапливаются в кислой среде канальцев париетальной клетки, претерпевают протонирование и превращение в сульфенамид. В этой форме они образуют прочные ковалентные связи с меркапто-группами протонной помпы, которая оказывается «выключенной».

Чтобы париетальная клетка вновь начала секрецию кислоты, необходим синтез новых протонных помп, свободных от связи с ингибитором. Известно, что половина молекул H^+ , K^+ -АТФазы обновляется у человека за 30-48 часов.

- Таким образом, ингибиторы протонной помпы обеспечивают активное, мощное и длительное подавление кислотной продукции организма в неизмененном виде.
- Метаболизм омепразола происходит в печени, а метаболиты выводятся почками (80%) и с калом (20%).

Метаболизм осуществляется системой цитохром Р450. Период полувыведения составляет 0,7 часа для однократной дозировки омепразола.

Имеется 5 классов ИПП: 1. Омепразол (омез, омепрол и др.), 2. Лансопразол (ланзап), 3. Пантопразол (контролок, пульцет). 4. Рабепразол (париет, барол), 5. Эзомепразол

Они отличаются строением радикалов на пиримидиновом и бензимидазольном кольцах. Об эффективности ИПП – судят по времени наступления клинической ремиссии, заживлению эрозий, язвенного дефекта, предупреждения рецидивов.

По конечному клиническому эффекту при кислотозависимых заболеваниях сопоставимых дозах все ИПП примерно одинаковы и эффективность их доказана в многочисленных строго-контролируемых многоцентровых исследованиях на десятках тысяч больных. Однако по скорости поступления эффекта, длительности действия, антихеликобактерному

эффекту и активности взаимодействия с системой цитохрома Р450 между ИПП есть различие. Они обусловлены разницей в химической структуре ИПП, что отражается, прежде всего, на метаболизме и фармакокинетике: различен диапазон рН в котором происходит активация, разные скорость наступления и длительность эффекта, профиль межлекарственных взаимодействий и собственный хеликобактерный эффект. Эталонном и наиболее изученным ИПП является омепразол (омез, омепрол) - первый препарат, селективно концентрирующийся и активизирующийся в секреторных канальцах париетальных клеток и блокирующий H^+/K^+ -АТФазу путем окисления сульфгидрильных групп. Этот эффект подавляет как базальную, так и стимулированную секрецию, поскольку омепразол как и другие ИПП воздействуют не на рецепторный аппарат париетальной клетки, а на внутриклеточный фермент. Однократная доза омепразола в 20мг ингибирует желудочную секрецию, незначительно уменьшая объем желудочного сока, секрецию пепсина и внутреннего фактора, существенно не влияя на моторную функцию желудка.

Поскольку омепразол и другие ИПП метаболизируются в печени, они в той или иной мере оказывают эффект на микросомальные ферменты гепатоцитов, изменяя монооксидазную активность системы цитохрома Р450. Это может приводить к неблагоприятным эффектам при одновременном приеме ИПП с другими препаратами, метаболизирующимися в печени. Пантопразол имеет более низкую аффинность к печеночной цитохром Р450- ферментной системе, не влияет на ее активность и не дает клинически значимых перекрестных реакций с другими препаратами. Это значительно расширяет область его применения. По протоколу лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ИПП назначают при наличии эрозивно-язвенных поражений пищевода на 3-4 недели.

Следует помнить, что угнетение кислотопродукции на фоне длительного применения антисекреторных средств, может приводить к значительному снижению барьерных свойств желудочного сока и создавать условия для развития условно-патогенной флоры как в проксимальных (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка), так и в более дистальных отделах желудочно-кишечного тракта. Таким образом, можно утверждать, что кислотосупрессивная терапия, несмотря на несомненную ее эффективность, для больных с эрозивной рефлюксной болезнью, способна оказывать и негативное значение на здоровье человека. Действие ИПП распространяется не на все патогенетические

механизмы ГЭРБ. На сегодня признано, что ГЭРБ следует рассматривать как хроническое, постепенно прогрессирующее заболевание, в основе которого лежат различные факторы (нарушение двигательной функции пищевода и желудка, продолжительное и периодически возникающее воздействие желудочного и дуоденального содержимого на слизистую оболочку пищевода, нервно-трофические и гуморальные нарушения), приводящие к возникновению воспалительно-дегенеративных поражений пищевода. Помимо кислотопептического, к факторам приносящим свой вклад в развитие ГЭРБ, следует отнести и снижение резистентности слизистой оболочки пищевода, изменение тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС). Среди причин, приводящих к учащению эпизодов спонтанной релаксации НПС, важно отметить: нарушение перистальтики пищевода, торопливую, быструю и обильную еду, во время которой заглатывается большое количество воздуха, метеоризм, язвенную болезнь, дуоденостаз любой этиологии, а также, избыточное употребление в пищу жирного мяса, мучных изделий, острых приправ, жареных блюд, поскольку эти виды пищи способствуют длительной задержке пищевых масс в желудке и повышению внутрибрюшного давления. Существенную роль в развитии и прогрессировании ГЭРБ играет влияние, пепсина, желчных кислот, трипсина, лизолецитина и других ингредиентов желудочного сока. В настоящее время установлено, что воспалительно-деструктивные изменения слизистой оболочки пищевода при щелочном (желчном) рефлюксе более выражены чем при изолированной кислотной агрессии. Присутствие желчи в рефлюксате повышает риск развития цилиндроклеточной метаплазии (пищевода Барретта) и малигнизации пищевода. ГЭРБ как кислотозависимое заболевание по аналогии с язвенной болезнью возникает в следствии нарушения равновесия между агрессивными факторами рефлюксата и защиты верхних отделов пищеварительного тракта. В настоящее время имеются принципиально новые препараты, способные оказывать комплексное воздействие на различные пути патогенеза и прежде всего не эрозивные формы заболевания. Хотя концепция об оптимальности выбора ИПП для лечения эрозивного эзофагита на современном уровне знаний и клинического опыта пересмотру не подлежит. Примером такого дифференцированного подхода можно рассматривать появившийся относительно недавно (в Европе опыт применения составляет около 25 лет), на Украинском фармацевтическом рынке альгинат, содержащийся в препарате Гавискон форте. Он с одной стороны, подобно антацидам, не влияет на механизмы выработки соляной кислоты в желудке (не изменяет его нормальную

физиологию), а с другой стороны, согласно многочисленным данным литературы, обладает существенными временными рамками для поддержания внутрипищеводного $\text{pH} > 4$, что является неотъемлемым условием достижения клинко-эндоскопической ремиссии эзофагита. Основные фармакологические и клинические эффекты Гавискона форте связаны с наличием альгиновой кислоты, которая представлена в препарате в виде альгината натрия (1000 мг/ 10 мл). Кроме того, в состав препарата входят гидрокарбонат калия (200 мг/ 10 мл) и ряд вспомогательных компонентов, полностью сбалансированных по своему составу. Гавискон форте обладает цитопротективными свойствами. Они обусловлены образованием защитной пленки и созданием условий для синтеза простагландинов E_2 , что используется для стимуляции заживления эрозивно-язвенных дефектов. Гавискон форте обладает гемостатическими свойствами, останавливая местные желудочные кровотечения. При взаимодействии альгината натрия с хлористоводородной кислотой желудочного сока происходит образование гелевого барьера - пласта, который механически предохраняет слизистую оболочку пищевода от дальнейшего воздействия соляной кислоты и пепсина, что проявляется в значительном уменьшении диспепсических и болевых ощущений. Альгинатам присущи также сорбционные свойства в отношении желчных кислот и лизолецитина, что уменьшает риск развития и прогрессирования антрального рефлюкс-гастрита и обеспечивает протекцию щелочного рефлюкса желудочного содержимого в пищевод. Указанные преимущества гавискона форте, позволяют достичь положительных результатов при лечении эндоскопически-негативного варианта ГЭРБ (НЭРБ), а также форм заболевания, рефрактерных к терапии антисекреторными средствами. Гавискон форте может использоваться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с ИПП (у больных с эрозивным эзофагитом, при совместном течении ГЭРБ с язвенной болезнью). Особенно важно подчеркнуть, что одновременный прием гавискона форте и ИПП не влияет на фармакинетику последних, а также на формирование альгинатного барьера.

Другим антацидным препаратом, который может использоваться в лечении ГЭРБ (НЭРБ) является фосфалюгель, в состав которого входит гель агар-агара и пектин. Коллоидный фосфат алюминия позволяет оказывать тройное действие: антацидное, адсорбирующее и обволакивающее. Буферные свойства препарата позволяют при необходимости повышать pH и поддерживать нормальный его уровень в течение длительного времени.

Гели пектина и агар-агара, входящие в состав препарата, участвуют в образовании мукоидного антипептического защитного слоя в пищеводе, нормализуют пассаж по кишечнику. Адсорбирующие свойства фосфалюгеля способствуют эрадикации различных микроорганизмов и выведению вредных веществ (бактерии, вирусы, экзогенные и эндогенные токсины, газы, образующиеся вследствие гниения) на протяжении всего пищеварительного тракта. Особая форма препарата - гидрофильные коллоидные мицеллы усиливают его протекторное, адсорбирующее и антацидное действие. Препарат назначают в виде геля через 60-90 минут после еды.

Еще одним препаратом, обладающим высоким профилем безопасности и эффективности лечения ГЭРБ (НЭРБ) является Пепсан, который содержит в своем составе гвайзулен 4 мл и диметикон 3 г. Гвайзулен обладает не только антацидным действием, но и снижает воспаление в слизистой оболочке пищевода, проявляет антисептическое и регенерирующее действие. Диметикон способствует созданию защитной пленки на слизистой оболочке пищеварительного тракта и снижению пенно- и газообразования. Этот препарат может использоваться в том случае, когда ГЭРБ (НЭРБ) сопровождается повышенным газообразованием.

Данные различных исследований свидетельствуют о повреждающем действии соляной кислоты, пепсина, желчных кислот, окислительного стресса на слизистую оболочку пищевода, что приводит к развитию не только желудочно-пищеводного рефлюкса, но и дуодено-гастрального. В этих случаях можно использовать препараты цитопротективного действия. Де-Нол снижает продукцию и активность пепсина, создает защитный слой на слизистой оболочке желудка, усиливает синтез простагландинов и секрецию бикарбонат-ионов слизистой оболочкой желудка, связывает желчные кислоты и предупреждает развитие рефлюкс-гастрита.

Еще одним механизмом развития рефлюксной болезни является нарушение двигательной функции пищеварительного тракта. Из прокинетиков, наиболее часто используемых в лечении этого заболевания, используются метоклопрамид и домперидон - специфические антагонисты дофаминовых D_2 -рецепторов (центральные дофаминолитики). Они ингибируют хеморецепторы триггерной зоны ствола головного мозга, уменьшают чувствительность висцеральных нервов, передающих импульсы от пилорического отдела желудка и

двенадцатиперстной кишки к рвотному центру, через гипоталамус и парасимпатические нервы оказывают влияние на тонус и моторику верхних отделов пищеварительного тракта. Метоклопрамид частично блокирует серотониновые (5-HT₃) рецепторы. Домперидон влияет на дофаминовые рецепторы в триггерной зоне головного мозга, но оказывает преимущественно периферическое действие. Метоклопрамид ограниченно используется из-за значительного количества побочных эффектов, возрастающих при длительной терапии, в частности из-за выраженных экстрапирамидных нарушений, сонливости, заторможенности, гиперпролактинемии и др. Домперидон не имеет этих, побочных действий и он чаще используется при лечении ГЭРБ (НЭРБ). Некоторые исследователи считают, что домперидон практически не действует на зону нижнего пищеводного сфинктера и в связи с этим считают использование его не целесообразным, однако в детской практике домперидон находит достаточно эффективное применение при лечении рефлюксной болезни.

Таким образом, лечение кислотозависимого заболевания - гастроэзофагеальной рефлюксной болезни - зависит от ее клинической эндоскопической и морфологической картины. Варианты дифференцированного подхода к ведению пациентов с ГЭРБ и эпизодической изжогой могут быть представлены следующим образом:



Таким образом, кислотозависимые заболевания могут быть обусловлены нарушением равновесия между действием соляной кислоты и пепсина и механизмами защиты слизистой оболочки в верхних отделах пищеварительного тракта.

В зависимости от степени выраженности изменений (наличие эрозий и язв) в лечении могут быть использованы ингибиторы протонного насоса; альгинаты, гвайзулен, коллоидный фосфат алюминия, домперидон и др. При наличии дуодено-гастрального рефлюкса целесообразно назначение препаратов цитопротективного действия (Де-нол).

ПЕРСИСТИРУЮЩИЕ ИНФЕКЦИИ И ЧЕЛОВЕК

Е.И. Юлиш

Донецкий национальный медицинский университет им.
М.Горького

*«Все идеи в науке родились в драматическом конфликте
между реальностью и нашими попытками её понять...».*

Альберт Эйнштейн

Современное представление о здоровье как о качественной характеристике человека, выражающейся в его адекватном функционировании при определенных генетических данных и условиях окружающей среды, ставит вопрос не только о биологическом существовании, но и состоянии его жизни и характере жизнедеятельности. Качество жизни – интегральная характеристика физического, психического, эмоционального и социального функционирования человека, основанная на его субъективном восприятии. В этой связи, углубление знаний по этиопатогенезу хронических заболеваний, в основном определяющих нарушения здоровья, с разработкой адекватных методов лечения и реабилитации является основой формирования оптимального качества жизни.

Конец XX и начало XXI века отмечен ростом многих, в т.ч., иммунозависимых заболеваний, с их реструктуризацией в сторону хронических патологических процессов, развивающихся на фоне дезадаптации иммунной системы и увеличении числа преморбидных состояний. Среди причин, вызывающих указанные патологические процессы значимую роль играют персистирующие внутриклеточные инфекции. И если у акушеров-гинекологов, неонатологов и педиатров уже не вызывает сомнений приоритетность и значимость проблем, связанных с инфекционными поражениями плода, новорожденного и детей различного возраста, во многом и определяющих детскую заболеваемость и смертность, то роль персистирующих инфекций в развитии хронических, т.н. соматических заболеваний, наблюдающихся как у детей, так и у взрослых, изучена явно недостаточно. Да и характер морфофункциональных сдвигов в органах и системах,

вызываемых персистирующим течением инфекций и формирующих хроническую патологию находится только на этапе рассмотрения. Вместе с тем, доля внутриутробных инфекций в перинатальной смертности в нашей стране составляет почти 25%. Наряду с этим, трансплацентарное инфицирование плода рассматривается в качестве вероятной причины около 80% врожденных пороков развития, которые, как известно, составляют треть всех смертей детей в возрасте до одного года. Поэтому чрезвычайно важным остается вопрос диагностики и выявления внутриутробной инфекции. Основная причина этого - неспецифичность клинических проявлений и, что не менее актуально сегодня, низкий уровень информированности врачей.

Для педиатров – считает главный детский инфекционист России академик В.Ф. Учайкин – наибольшее значение имеют случаи внутриутробного инфицирования с медленным течением и манифестацией не в периоде новорожденности, а в более старшем возрасте. По данным его клиники, у большинства детей, умерших в возрасте до 14 лет от различных причин, их фоновым заболеванием была внутриутробная инфекция и связанное с ней иммунодефицитное состояние. И это диагностировалась только тогда, когда наступил летальный исход. Следовательно, выявление и изучение латентно текущей инфекции, уходящей корнями во внутриутробный период - актуальная задача для научного изучения. Данный раздел остается самым трудным и практически не изученным.

Как правило, внутриклеточные персистирующие инфекции характеризуются «медленным» течением, антибиотикоустойчивостью и выраженными иммуносупрессивными свойствами. К ним относят, в том числе, TORCH – инфекции (термин был предложен А. Namias в 1971 г.): группа герпесвирусов (герпес, цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Барра), хламидии, микоплазмы, токсоплазмы, вирусы гепатита и т.д., особо опасных по своему патологическому воздействию как на беременную женщину, так и на плод. Однако, согласно данным современных исследований число патогенов, относящихся к группе TORCH – инфекций, достигает сотни. В этой связи, наиболее отвечающим определением данной категории инфекций является персистирующие внутриклеточные

инфекции. Изначально, проблемой персистирующих инфекций в основном занимались акушеры-гинекологи, так как с одной стороны обнаруживались тесные связи между заболеваниями женщин, инфицированием плода и новорожденного, с другой, выявлен преимущественный путь их передачи женщине – половой, а плоду - трансплацентарный. Заражение инфекциями, передающихся половым путем во многом определяет как здоровье женщины, ее репродуктивную функцию, так и состояние рожденных ею детей. Кроме того, получено немало данных, что при многих болезнях, ранее считавшихся неинфекционными, выявляется хронический воспалительный процесс, вызываемый персистирующими инфекциями. Значительное количество исследований, проводящихся сегодня в мире, все чаще указывают на персистирующие инфекции, как на этиологический и патогенетический фактор развития хронических соматических заболеваний – атеросклероз с поражением органов кровообращения, кардиты, аритмии сердца, бронхиальная астма, хронические и рецидивирующие обструктивные заболевания легких, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рефрактерные формы хронического гломерулонефрита, сахарный диабет, синдром хронической усталости, шизофрения, онкологические процессы и т.д. В результате, в 2003 году Европейское региональное бюро ВОЗ выделило группу персистирующих внутриклеточных инфекций, в число болезней, определяющих будущее как инфекционной, так и соматической патологии в человеческой популяции.

Неудачи последних лет в борьбе с возбудителями инфекционных болезней, заставляют серьезно задуматься о причинах, обесценивающих наши усилия по созданию «мира без эпидемий». Каковы причины происходящего? Ведь лишь очень немногие из микроорганизмов (приблизительно 1/30000 часть) представляют угрозу для людей. По видимому, они должны обладать какими-то существенными отличиями, определяющими способность вызывать болезнь или даже смерть своих жертв. По замечанию Клода Бернарда, болезнь является обязательным проявлением жизни, спутником ее эволюции, которая развивается в соответствии с усложнением функции и структуры живых существ. То есть, если болезнь рассматривать не только с узко антропоцентрической точки зрения, то болеют на всех

этажах эволюционной лестницы — начиная с наиболее простых форм жизни: вирусов, бактерий, амёб. Вместе с тем, микроорганизмы не знают смерти как разделения пространства и времени. Бактерии, размножаясь делением, и вирусы, реплицируясь с использованием ферментативного аппарата клеток хозяина, фактически являются бессмертными. *Поэтому смерть или болезнь, как факторы биологической эволюции инфекций, значимы только для их жертв, т.е. для их хозяев. А сами микроорганизмы существуют в нашем понимании вне времени.*

Первичным и основным звеном развития инфекционной болезни является повреждение. В наиболее общем смысле, повреждение живого тела на любом уровне (молекулярном, субклеточном, клеточном, органном, организменном, популяционном) представляет такое изменение его строения и функции, которое не способствует, а мешает существованию и жизни организма в окружающей среде. Повреждение **макроорганизма** при инфекционном процессе начинается с изменения строения и свойств различных молекул в клетках тканей, где размножаются микроорганизмы, и клетки при этом могут погибать. Повреждение на уровне отдельных клеток многоклеточных практически всегда проявляется на организменном уровне. Например, вирус полиомиелита внедряется в нервные клетки передних рогов спинного мозга и размножается в них. В результате гибели этих клеток развивается повреждение моторных центров передних рогов с параличами и атрофией скелетной мускулатуры и другими проявлениями болезни. Вместе с тем, развитие, течение и исход болезни в значительной степени, кроме процессов повреждения, определяются реактивными процессами. В самой общей форме реактивность есть способность **организма** как целого, отвечать изменением жизнедеятельности на воздействие окружающей среды. По своей сути «реактивность» дополняет механизмы устойчивости (резистентности) путем приспособления организма к влияниям среды. Реактивность **микроорганизмов**, закрепляясь естественным отбором миллиарды лет, не носит простой характер, хотя их самих, нередко, в литературе называют примитивными формами жизни. Правильнее их называть более древними формами жизни. Например, в настоящее время у

ортопоксвирусов идентифицировано, по крайней мере, четыре гена, белковые продукты которых способны ингибировать апоптоз клеток по самым различным механизмам, и пять генов, способных контролировать развитие воспалительных реакций организма хозяина. Бактерии способны замедлять воспаление, противодействовать хемотаксису фагоцитов, предотвращать иммунную реакцию и т.д., что повышает их устойчивость к защитным и агрессивным факторам среды макроорганизма.

Чем сложнее организован организм, тем большим арсеналом средств активного реагирования на повреждение он располагает. У многоклеточных таким арсеналом противодействия микроорганизмам стала система иммунитета. Термином «*иммунитет*» и его синонимами (невосприимчивость, толерантность, устойчивость, резистентность, неуязвимость и др.) обозначают способность живых существ противостоять агрессии со стороны представителей других, и не только биологических видов. Классификация явлений невосприимчивости (по механизмам их защитного действия) позволяет выделить конституциональные, фагоцитарные и лимфоидные факторы, образующие взаимодополняющие защитные системы. Однако, даже действуя скоординировано, все системы иммунной защиты нередко оказываются не в состоянии предотвратить развитие болезни у макроорганизма. При инфекционном процессе это вызвано тем, что два организма, способные как к повреждению, так и к реактивным ответам, вступают в особую биотическую связь, при которой повреждается один из них. Так для вируса, проникшего в клетку, болезнью будет неспособность синтезировать макромолекулы, собирающиеся в вирусную частицу. У многоклеточных организмов такую болезнь вируса может вызвать, например, программируемая гибель клеток (апоптоз), инфицированных этим вирусом. Повреждение размножившегося в клетках хозяина инфекционного патогена способны вызывать антитела и система комплемента. В этом случае причиной болезни патогена будут нейтрализация и опсонизация, лизис инфицированных клеток, усиление воспалительного и иммунного ответов на него хозяина. Макроорганизм в этой биотической связи выступает как хозяин, микроорганизм как паразит. Их взаимодействие носит антагонистический характер и является ***инфекционным***

процессом. Результат повреждения клеток — высвобождение энергии в окружающую среду. Поэтому паразитическое существование и его воздействие на структуры клеток хозяина создает микроорганизму много преимуществ: он получает ряд метаболитов без значительных энергетических затрат со своей стороны, а также использует территорию для обитания и размножения. **Поэтому, не может быть паразитизма без повреждения хозяина!!!** Из этого же следует вывод — повреждение хозяина, которое мы наблюдаем, может быть результатом паразитизма и развивающегося при этом патологического процесса. Даже при отсутствии на данный момент клинических проявлений заболевания. Поэтому, если взглянуть на проблему с эволюционной точки зрения, то переход к паразитизму для микроорганизма это, безусловно, успех. Болезнь же хозяина, обратная сторона этого успеха. В отличие от неживой окружающей среды (почва, воздух, гниющие субстраты), хозяин для микроорганизма — высокоспециализированная среда обитания, способная активно реагировать на него и контролировать его размножение. Реакция же паразита на противодействие хозяина, должна обеспечить ему возможность паразитического существования, что часто делает его для хозяина патогенным.

Патогенность — это способность некоторых микроорганизмов (патогенов) вызывать болезнь. Однако любая болезнь, в том числе и инфекционная, это свойство живого организма. Поэтому патогенность — не столько (иногда, не сколько) свойство микроорганизма, сколько и функция организма хозяина, иммунный статус которого «разрешает или может разрешить» тот или иной патогенез инфекции. **Вирулентность** — термин, определяющий меру и степень патогенности инфекции.

Чем более микроорганизм патогенен, тем большие повреждения и нарушения он вызывает у макроорганизма. Чем менее организм хозяина способен предотвратить эти нарушения, тем тяжелее протекает инфекция, тем выраженнее проявления болезни. Адаптировать микроорганизм к организму того или иного вида животного — значит сделать данный микроорганизм для него патогенным. Однако известны так называемые авирулентные или апатогенные штаммы возбудителей инфекций

(например, их вакцинные штаммы), способные размножаться в организме животного или человека, не причиняя ему вреда. Это явление можно рассматривать как взаимную адаптацию микро- и макроорганизма. Именно этот механизм лежит в основе уникального метода адаптации и приспособления макроорганизма к инфекциям при вакцинопрофилактике заболеваний. Другой сложный феномен взаимной адаптации макро- и микроорганизма – это **носительство** инфекции. Носительство инфекции (правильнее — носительство возбудителя инфекции), - носительство и выделение человеком возбудителей болезни при отсутствии видимых признаков этой болезни, т.е. сохранение в организме практически здорового человека возбудителей инфекционных болезней и выделение их во внешнюю среду. Его можно рассматривать как одну из форм паразитизма, отражающую возможность выживания и сохранения тех паразитов, которые не приводят к гибели своих естественных хозяев. Носительство возбудителей инфекции может иметь место и у реконвалесцентов (переболевших и находящихся в стадии выздоровления).

Продолжительность выделения болезнетворных микробов может быть различной. В благоприятных условиях оно обычно заканчивается в течение нескольких недель. Такая форма носительства наблюдается у большинства переболевших или здоровых людей, находившихся в контакте с больным. Носительство, продолжающееся длительное время, даже годами, является хроническим. При выявлении длительного носительства у здоровых людей необходимо учитывать возможность обязательного перенесения ими инфекционного заболевания в стертой или легкой форме, и в свое время не обнаруженного. Ослабление защитных сил организма человека под влиянием неблагоприятных факторов (перенесение какого-либо острого заболевания или обострение хронического, переутомление, неудовлетворительное питание и т. д.) может привести к переходу бессимптомного носительства в заболевание. То есть, носительство инфекционного агента чаще свидетельствует о латентном течении инфекционного процесса. Например, Herpes labialis проявляется при переохлаждении, при интеркуррентных респираторных заболеваниях и т.д.

Понимание сути патогенности только как механизма, посредством которого реализуется возможность микроорганизма к паразитическому существованию, приводит к мысли, что эта форма биотической связи временна, так как способна погубить хозяина и, следовательно, самого паразита. Поэтому длительное время считалось, что в ходе эволюции она должна быть вытеснена другими формами симбиоза, не наносящими вреда хозяину. А сам процесс формирования таких форм симбиоза хозяина и паразита носит характер сопряженной эволюции (*коэволюции*), т.е. их «притирки». Однако микроорганизмы способны не только утрачивать патогенность, что предполагает теория коэволюции паразитов и их хозяев (понимающая конечный результат этого процесса как потерю микроорганизмом паразитических свойств), но и приобретать ее. Об этом свидетельствует то обстоятельство, что многие факторы патогенности бактерий детерминируются их локализованными генами, способных к внутривидовому и к межвидовому обмену. Противоречит теории коэволюции также и древность некоторых возбудителей инфекций, существующих в настоящее время. Поражения, напоминающие туберкулезные, найдены у ящеров мезозойской эры, населявших землю сотни млн. лет назад. Это явление также может быть интерпретировано как доказательство длительной ассоциации возбудителя с человеком, не приведшей к утрате паразитом патогенности. То есть, вирулентность отдельных инфекций варьирует, но сохраняется миллионы лет.

Вместе с тем существуют факты, которые трудно объяснить, если отбросить возможность коэволюции вообще, и исходить только из гипотезы о закреплении естественным отбором патогенности за паразитическими микроорганизмами. Основное препятствие гипотезе создает то обстоятельство, что вызываемые этими микроорганизмами патологические симптомы, болезнь и смерть хозяина, не придают им никаких дополнительных преимуществ в процессе трансмиссии. Эта группа возбудителей довольно большая. В нее входят как возбудители «новых» (легионеллез, болезнь Лайма, хантавирусная пневмония), так и «старых» инфекционных болезней (сибирская язва, мелиоидоз). На основе гипотезы закрепления патогенности естественным отбором трудно объяснить, зачем вирусу полиомиелита нужна инвазия и пролиферация в корешках спинного мозга. Полиовирус

обычно реплицируется в клетках слизистого эпителия кишечника, а передается по фекально-оральному механизму. Размножившись в ЦНС, он не сможет передаться в другие организмы. То, что такой паразитизм не случайность и не свойство только вирусов, свидетельствуют примеры с бактериальными патогенами. Возбудители менингитов — *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitidis*, обычно «проживают» в носоглотке и передаются воздушно-капельным путем. Проникновение в спинномозговую жидкость, по крайней мере, для этих бактерий, является началом их конца. Организм отвечает неспецифическим воспалительным ответом на их размножение в ликворе, что приводит к симптомам менингита и смерти хозяина. Эпидемическая цепочка, как и при инвазии вируса полиомиелита в корешки спинного мозга, обрывается.

Не объясняет гипотеза закрепления патогенности естественным отбором и приобретение микроорганизмами некоторых «факторов патогенности». Адгезины, продуцируемые уropатогенными *E. coli* и ответственные за болезненные проявления инфекции в мочевых путях, необходимы для поддержания возбудителя в кишечнике. Однако болезненные симптомы уроренальной инфекции, генерируются через неспецифический воспалительный ответ на эти же адгезины и не создают никаких преимуществ *E. coli*. Их экспрессия может привести только к «очищению» мочевых путей от кишечной палочки. Какие преимущества дают *E. coli* 0157 - токсины, вызывая гибель хозяина от гемолитической уремии комы? А «суперантигены», вызывающие сверхответ иммунной системы и, в конечном итоге, приводящие хозяина к гибели от сепсиса, почему они закрепляются естественным отбором в качестве «факторов патогенности»? Неспособность обоих рассмотренных гипотез (коэволюции паразита и хозяина, и закрепления за паразитом патогенности естественным отбором) объяснить патогенные свойства одних микроорганизмов, при их полной релевантности в объяснении патогенности других, свидетельствует о многовариантности самого явления патогенности, препятствующей созданию «единой теории патогена». Выделяются три типа паразитов. **Облигатные паразиты** — их единственной средой обитания всегда служит какой-то хозяин. Поэтому независимо от путей передачи такие

возбудители отличаются наиболее выраженной зависимостью от хозяев. Среди возбудителей инфекционных болезней облигатными паразитами являются те, которые при пассажах от одного организма к другому не попадают во внешнюю среду (трансмиссивный, половой, трансплацентарный, лактационный пути передачи, а также укусы животных). **Факультативные паразиты** — помимо организма хозяина, в процессе циркуляции могут в разной мере использовать внешнюю среду, так что эта категория паразитов очень неоднородна. Отличие их от облигатных паразитов состоит в возможности выхода во внешнюю среду различными нетрансмиссивными путями, а также в способности использовать внешнюю среду в процессах циркуляции и резервации.

Случайные паразиты — эту группу составляют возбудители типичных сапронозов, для которых внешняя среда (почва, вода, растительные и другие органические субстраты) служит нормальной и наиболее обычной средой обитания. Особенность случайных паразитов состоит в обязательности внешней среды как их основной среды в той же мере, в какой для облигатных и факультативных паразитов обязателен организм хозяина.

Современной науке известно всего лишь около 3% из всех микроорганизмов, населяющих нашу планету. Соответственно 97% обитателей невидимого простым глазом мира нам неизвестны в том смысле, что мы еще не научились их распознавать. Учитывая разнообразие существования микроорганизмов, можно прийти к выводу о наличии нескольких стратегий паразитизма, зависящих от типа взаимодействия макро — и микроорганизма. К ним относят:

Непродолжительный тип взаимодействия

- острая инфекция;
- инапарантная инфекция (бессимптомная) с непродолжительным пребыванием инфекта в организме, о чем мы узнаем по сероконверсии специфических антител в сыворотке;
- длительное пребывание инфекта в организме - хроническая инфекция (персистенция), включающая:
 - латентное течение инфекции - ремиссия заболевания (отсутствие клинической симптоматики и активности инфекции);

- *острое течение - первичная инфекция/рецидив заболевания (активность инфекционного процесса с клиническими проявлениями заболевания).*

Следует думать, что патогенность, которая характеризуется быстрым инкубационным периодом и непродолжительной болезнью, завершающейся смертью или выздоровлением, это только проявление определенной стратегии паразитизма, где продолжительность инфекционного процесса лимитируется иммунной системой хозяина (вернее, эволюционно сложившейся для данного биологического вида нормой иммунного ответа).

Продолжительность болезни при длительном взаимодействии хозяина и паразита будет ограничена продолжительностью их жизни, и, даже, продолжительностью жизни их видов. В этих случаях предполагается длительное, возможно, на протяжении всей жизни хозяина, симбиотическое существование макро- и микроорганизма, с возможной активацией паразита и развитием заболевания хозяина. В этих случаях говорят о *персистирующем* течении инфекционного процесса. Патологический процесс при этом длительный, его течение сопровождается обострениями и ремиссиями с нарастающими структурными органическими нарушениями у хозяина.

Персистенция (лат.- *persisto*, постоянно пребывать, оставаться, длительно существовать, присутствовать) — длительное пребывание инфекта в организме животных и человека:

- либо без клинических патологических проявлений - **латентное течение (ремиссия инфекционного процесса),**
- либо способных, при определенных условиях (иммунный дисбаланс и иммунная недостаточность различной этиологии, стресс, переохлаждение, интеркуррентная инфекция, обострение хронического заболевания и т.д.), к активации с исходом в заболевание - **активное течение - обострение инфекционного процесса.**

В механизме развития и активации персистирующей инфекции значительная роль отводится блокированию процессов апоптоза клеток хозяина, что определяет существование (не гибель) клеток пораженных инфектом.

Латентная инфекция - это бессимптомная персистенция инфекта, не сопровождающаяся его репродукцией и выделением в окружающую среду. При латентной инфекции антиген инфекта не удается обнаружить с помощью диагностических приемов в связи с тем, что он находится в дефектной форме или интегрирован в геном клетки. **Но даже при латентном течении инфекции патоген, находясь неузнанным внутри клетки как антиген, способствует иммунному дисбалансу с активацией, а в последующем и с возможной супрессией функций систем защиты.** Кроме того, инфекционный агент может персистировать в неполностью собранном виде (в виде субвирусных частиц), поэтому диагностика латентных инфекций, очень сложна. Под влиянием внешних воздействий инфект может активизироваться, выходить, проявлять себя клинически.

Сегодня этот процесс изучен недостаточно и ему практически не уделяется внимание, а значит, не придается значение. **Более того, считается, что при латентном течении инфекции и отсутствии явных проявлений заболевания, инфицированный хозяин здоров и в проведении каких-либо терапевтических мероприятий не нуждается!?** Например, главенствует концепция, что пораженные герпесвирусами 80% человеческой популяции при отсутствии клинических проявлений здоровы. Да, симптомы острого инфекционного процесса отсутствуют. Но при этом не учитывается длительно прогрессирующий хронический процесс, вызываемый нахождением антигенов в клетках человека, с развитием при этом реактивных сдвигов, как иммунных, так и неиммунных и вероятным формированием уже соматической патологии.

При персистентных инфекциях патоген воспроизводимо и продолжительно выделяется из организма хозяина в течение значительно большего, чем при обычной инфекции, периода. Латентные инфекции - своеобразная форма взаимоотношений инфекционного фактора, клетки и организма, при которой все известные нам защитные факторы оказываются не в состоянии полностью ликвидировать инфекцию. В то же время паразит, длительно персистируя в организме, может не вызывать значительной деструкции клеток, но при определенных условиях, активируясь способствовать развитию повреждающего эффекта.

Так, снижение иммунной защиты макроорганизма стимулирует реактивацию многих патогенных микроорганизмов, которые ранее, до наступления иммунного дисбаланса, находились в организме человека в скрытом состоянии и внешне никак себя не проявляли. Такие инфекции называются условно-патогенными, или оппортунистическими (от англ. opportunity — возможность), и во многих случаях вызываются внутриклеточными паразитами. Например, хламидии, мико — и уреоплазмы, группа герпесвирусов и другие облигатные внутриклеточные патогены, инфицируя большую часть человеческой популяции, не у всех вызывает явный патологический процесс. Однако, у женщин в период беременности, на фоне изменения функционального состояния организма, довольно часто наблюдается активация инфекции с развитием патологического процесса, как у самой женщины, так и у плода.

Как известно, при паразитизме один организм (хозяин) служит средой обитания для другого (паразита). Обитание внутри клетки ставит паразита в строгую экологическую и метаболическую зависимость от хозяина, хотя от такого союза в первую очередь страдает хозяин. В результате создается система паразита и хозяина, в которой вследствие отбора устанавливается более или менее устойчивое равновесие между партнерами. Однако человеку в качестве хозяина в этом отношении повезло меньше, чем животным. Как справедливо отмечает С.А.Безр, человек, ввиду своей относительной эволюционной молодости, не успел еще образовать ни с одним из паразитических организмов равновесной системы и все паразиты для него оказываются патогенными, хотя и в разной степени.

Многие хронические инфекции, вызываемые вирусами, развиваются в результате иммуносупрессии. При этом организм становится резервуаром для дальнейшего распространения вируса. Персистенция представляет собою уникальную модель совместной эволюции вирусов и клеток-хозяина. Эти культуры представляют собой источник сочетания вирусных мутантов и мутантов клеток-хозяина!

В группу патогенов, способных к персистирующему течению, относят инфекции, в большей части, обладающих свойствами внутриклеточного существования в макроорганизме. Это некоторые бактерии (хламидии, микоплазмы, хеликобактер и

др.), токсоплазмы, но главным образом вирусы (группа герпесвирусов, гепатита, ВИЧ и многие другие) и др. Вызываемый ими инфекционный процесс носит медленный характер, возбудитель стремится быть не узнанным иммунной системой и сохранить себя в человеческих популяциях или, интегрируясь с геномом человека (ретровирусы, герпесвирусы, вирус гепатита В, С, хламидии, микоплазмы, токсоплазмы и др.), либо как плазменное образование. ***Продолжительность таких инфекционных процессов не лимитируется иммунной системой хозяина.*** Эпидемическая цепочка ограничивается лишь количеством человеческих особей в популяции, поэтому распространение некоторых паразитических микроорганизмов приобрело характер пандемии (ВИЧ, вирус гепатита В, вирусы герпеса, хламидии, микоплазмы).

Вместе с тем, если бы все вирусы были высоковирулентны, то создавался бы биологический тупик, связанный с гибелью хозяев. Существует мнение, что высоковирулентные вирусы нужны для размножения, а латентные – для сохранения. Считается, что одним из главным отличиям течения инфекционного процесса, вызываемым персистирующими инфекциями от острых, является вариационная вирулентность. Так, если для острых внутриклеточных (грипп, парагрипп, аденовирусная инфекция, корь, энтеровирусы) и внеклеточных (стафило – и стрептококки, клебсиелла, протей и т.д.) инфекций чаще характерно острое проявление заболевания, то персистирующие инфекции, наряду с возможным острым периодом патологического процесса, имеют большую вероятность хронического течения - с периодами латенции (ремиссии) и, в случаях иммунокомпрометирования хозяина, - активации (обострения). При этом вирусы эволюционируют в сторону равновесия между вирусным и человеческим геномами. Именно хронический инфекционно – иммунный воспалительный процесс, вызываемый персистирующими инфекциями, способный приводить к структурным, морфологическим, метаболическим и другим сдвигам в органах и системах организма хозяина является предпосылкой и основанием формирования соматической патологии. Хронические персистирующие инфекции протекают длительно и чаще всего

заканчиваются неблагоприятно, что связано с поражением различных органов и систем макроорганизма.

К настоящему времени персистенция микробов и вирусов установлена на всех уровнях макроорганизма и рассматривается как закономерное биологическое явление. Патогены обнаружены на коже, в естественных полостях и тканях органов, в цитоплазме и ядре клеток хозяина. Они обитают в кровеносных сосудах и внутри эритроцитов. Есть высказывания, что организм был и остается единственным и постоянным генератором и хранителем большинства инфекционных агентов вирусной и бактериальной природы.

Многообразие обитающих в макроорганизме микроорганизмов еще не свидетельствует о том, что все они являются симбионтами макроорганизма и система "макроорганизм – микроорганизмы" выработана в процессе эволюционного развития. Так, с достаточной долей определенности можно констатировать, что появление медленных вирусных инфекций, вызывающих СПИД и другие тяжелые вирусные заболевания, обусловленные длительной персистенцией вирусной флоры, не может быть для человека естественным состоянием, выработанным в ходе эволюционного процесса, ибо это сожительство в конечном итоге приводит к преждевременной гибели хозяина. Эти внутриклеточные паразиты обладают выраженным тропизмом к различным тканям и органам, и давление их как болезнетворного агента все увеличивается.

Вплоть до 80-х годов XX столетия основной акцент в изучении патогенеза инфекционных болезней делался именно на острые формы заболевания, тогда как состояния, сопровождаемые длительной персистенцией возбудителя (носительство, хронические формы) оставались «белым пятном», а практиковавшиеся методы их лечения было уделом врачей – инфекционистов и практически ничем не отличались от терапии острых форм заболевания. Признание многообразия клинических форм и вариантов течения инфекционных болезней наступило позднее и, на сегодняшний момент, представляет наиболее актуальное научно-практическое направление как в инфектологии, так и в медицине вообще.

Мы нередко снисходительно судим и оцениваем достижения наших далеких предшественников, забывая о простой мысли – то, что сегодня представляется банальным и вполне естественным, столетия назад нередко рассматривалось как крамола. Те надежды, которые возлагались в первой половине XX столетия на «стратегические» направления борьбы с инфекционными заболеваниями, а именно, вакцинацию и этиотропные препараты, в полной мере себя не оправдали. ***Разработка, внедрение и широкое применение вакцинных препаратов и этиотропных средств, несомненно, способствовало существенному снижению заболеваемости и летальности от распространенных инфекционных заболеваний, однако они оказались всего лишь тактическим оружием в руках человечества, поскольку адаптационный потенциал микроорганизмов оказался недооценённым, а следствием применения указанных препаратов явилось распространение полирезистентных штаммов возбудителей, селекция определенных их клонов, изменение этиологической структуры инфекционных заболеваний и ряд других негативных последствий.*** Широкое и бесконтрольное!!! применение этиотропных средств обусловило возникновение модифицированных форм большинства возбудителей инфекционных болезней с атипичным течением, вызываемых ими заболеваний.

Разрабатывались новые антибактериальные препараты, большинство которых очень скоро становились малоэффективными. Противовирусные средства, появившиеся в последней четверти века, постигла та же участь. В целом медицина конца XX века испытала глубокое разочарование – почти крах надежд на антибактериальные, противовирусные, антипротозойные и антимикотические препараты как панацею в борьбе против инфекций. Впрочем, развитие событий по этому сценарию было предсказано еще в конце XIX века И.И.Мечниковым и Н.Я.Чистовичем в дискуссиях о золотой пилуле Эрлиха.

Ограниченность возможностей классических подходов, направленных на снижение инфекционной заболеваемости становится все более и более очевидной...

МЕНІНГОКОКОВА ІНФЕКЦІЯ

Марусик У.І., Белашова О.В., Іванова Л.А.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Менінгококова інфекція (МІ), або менінгококова хвороба, є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини, зважаючи на її глобальне поширення, високу летальність, часту інвалідизацію реконвалесцентів, а також схильність до виникнення масових епідемічних спалахів та швидкого поширення в людській популяції. Враховуючи зазначене вище ВООЗ віднесла МІ до групи особливо небезпечних інфекцій та постійно контролює захворюваність на дану нозологію.

Відомо, що постійним епідемічним осередком цього захворювання протягом останнього десятиліття вважається східне Середземномор'я та Африка (країни, розташовані південніше Сахари). Так, лише за 1996–1999 рр. в країнах цього регіону було зареєстровано від 360 до 755 випадків менінгококової інфекції, летальність при цьому становила 10,5 %. У США, наприклад, щорічно виникає від 2400 до 3000 випадків МІ, летальність від якої становить близько 10 %. Щороку в світі реєструється близько 500000 випадків менінгококової інфекції.

Останній епідемічний спалах менінгококової хвороби в Україні закінчився в середині 80-х років минулого століття. В останні роки знову відзначено поступове підвищення захворюваності, рівень її коливається у межах 1,92–2,0 на 100 тис. населення, 1000 випадків на рік. Динаміку рівня захворюваності на МІ в Україні за 10 років представлено в табл.1.

Таблиця 1.

Захворюваність на менінгококову інфекцію на Україні.

Рік	Захворюваність (на 100 тис. населення)	
	Дорослі	Діти
1995	2,72	10,38
1996	2,89	11,82
1997	2,51	10,58
1998	2,62	10,56
1999	2,34	9,61
2000	1,92	7,58
2001	2,00	8,52
2002	1,97	8,72
2003	1,98	9,16
2004	2,16	10,07
2005	2,03	9,69

Таким чином, рівень захворювання менінгоковою інфекцією серед дитячої популяції населення на Україні значно перевищує такий у дорослих .

В XVII ст. Вілліс (Вилізій) та Сиденгем вперше описали клінічну картину менінгокового менінгіту. Однак виділення захворювання в окрему нозологічну одиницю відбулося лише наприкінці XIX ст. після виявлення Вайгзельбаумом (1887) бактерії у спинномозковій рідині, яку він назвав *Diplococcus intracellularis*. Пізніше її було кваліфіковано як *Neisseria meningitidis*. Отже, менінгокова інфекція це – гостра антропонозна хвороба з групи інфекцій дихальних шляхів, що зумовлюється *Neisseria meningitidis* і характеризується клінічним поліморфізмом у вигляді назофарингіту, гнійного менінгіту і сепсису .

Етіологія. Збудником менінгокової інфекції, як зазначалось вище, є *Neisseria meningitidis* — грамнегативні коки, нестійкі у зовнішньому середовищі. Антигенний склад цих мікроорганізмів досить складний: одні компоненти належать до чинників вірулентності, інші стимулюють утворення захисних антитіл. Класифікація менінгококів базується на особливостях будови їх полісахаридної капсули. Відокремлюють цілу низку

серогруп — А, В, С, D, X, Y, Z, 29E, W-135, а також нещодавно виявлені H, I, K, L. Менінгококи серогруп В і С поділяються на серотипи. Проте систематизацію менінгококів ускладнює наявність штамів, які не вкладаються в рамки існуючої класифікації, а також висока лабільність антигенів капсули. Висока лабільність поверхневого антигена властива для штамів, що знаходяться у носоглотці, та призводить до того, що в однієї особи виділяють серологічно різні штами. До того ж дослідники вважають, що антигенна структура менінгококів значно складніша і повністю не відтворена в існуючій класифікації. Переважну більшість випадків менінгокової інфекції спричиняють збудники серогруп А, В, С. Так, наприклад, серотип С зумовлює 40 % випадків захворювання у Великій Британії. Основний чинник патогенності — капсула бактерії, яка захищає менінгококи від різноманітних впливів, насамперед від поглинання фагоцитами. Провідним чинником, що зумовлює клінічні прояви хвороби, є так званий ендотоксин (ліпополісахарид — ЛПС), який утворюється з капсули при загибелі мікроба. Крім того, менінгококи виділяють IgA-протеази, які захищають їх від дії імуноглобулінів.

Епідеміологія. Джерелом менінгокової інфекції є хвора людина та здорові бактеріоносії. В епідеміологічному відношенні найнебезпечніші особи, які хворіють на менінгоковий назофарингіт. Тривалість виділення ними збудника становить 3-4 тиж. Хворі з іншими клінічними формами інфекції заразні лише в тих випадках, коли на слизовій носоглотки є менінгококи. При генералізованій інфекції це спостерігається лише у 18% хворих. Здорове носійство може тривати 2-6 тиж. Воно частіше трапляється в осіб з хронічними запальними змінами в носоглотці. Відомо, що на 1 хворого припадає до 2000 та більше здорових носіїв. При спорадичній захворюваності носійство не перевищує 1 %, під час епідемії — охоплює 35-45 % контактних осіб.

Механізм передачі МІ повітряно-крапельний. Збудник виділяється з верхніх дихальних шляхів під час чхання, кашлю або плачу дитини. Зараженню сприяють скупченість, тісний контакт, висока температура повітря та вологість, а також низький санітарно-гігієнічний рівень життя населення. Інфікування відбувається під час прямого контакту з хворим.

Сприйнятливість до МІ загальна, індекс контагіозності складає 10-15%. Генералізовані форми МІ діагностуються переважно у дітей, з них на маленьких пацієнтів до 5 років припадає 50% захворюваності. Переважно реєструються спорадичні випадки, але можуть спостерігатися і епідемічні спалахи, що частіше виникають у дитячих колективах. Характерним є підвищення захворюваності у зимово-весняний період з максимумом у лютому-березні. МІ характеризується періодичним підвищенням рівня захворювання. Тривалість періоду з високою реєстрацією даної нозології складає 2-4 роки, між епідемічний інтервал продовжується від 5 до 12 років. Епідемії спричиняють переважно менінгококи серогрупи А, а спорадичні захворювання у міжепідемічному періоді - серогруп В і С. Після перенесеної інфекції залишається стійкий типоспецифічний імунітет. Зрідка спостерігаються повторні захворювання, спричинені іншими серотипами збудника. Природний імунітет частіше формується внаслідок перенесеного назофарингіту менінгококової етіології. Дитина перших місяців життя може мати природжений пасивний імунітет, отриманий від матері.

Патогенез. Збудник має тропність до слизової оболонки носоглотки, однак інвазивність його незначна. У переважній кількості випадків захворювання перебігає субклінічно — у вигляді бактеріоносійства. Менінгококцемія зустрічається з частотою до 1:25 000 бактеріоносіїв. Логічним є передбачити певну генетичну або фенотипічну схильність частини популяції, яка й зумовлює сприйнятливість до неї.

У випадку зниження активності місцевого імунітету та порушення біоценозу менінгокок може проникнути в підслизовий шар, спричиняючи запалення та симптоми назофарингіту. Лише у випадку більш значного пригнічення не лише місцевого, а й системного імунітету, менінгокок, долаючи місцеві бар'єри, проникає у судини підслизового шару, далі поширюється гематогенним шляхом. Гематогенна дисемінація збудника зумовлює розвиток генералізованих форм інфекції. Менінгококи проникають у шкіру, мозкові оболонки, суглоби, сітківку ока, надниркові залози, легені та інші органи. Менінгококова бактеріємія супроводжується масовою загибеллю збудника з утворенням ендотоксину (капсулярного ЛПС). Ендотоксин прямо чи опосередковано запускає весь комплекс

проявів, що виникають при блискавичній формі менінгококцемії з розвитком інфекційно-токсичного шоку (ІТШ).

Ушкодження ендотелію судин та тканин сприяє подальшому поширенню збудника та проникненню останнього в субарахноїдальний простір ЦНС, де відбувається подальше розмноження менінгококів, активація цитокінового комплексу з розвитком запалення, церебрального васкуліту. Поширення збудника по органам та системам найчастіше відбувається гематогенним шляхом, однак можливий і лімфогенний. У випадку розвитку ізольованого ураження ЦНС менінгокок може туди проникати периневральним шляхом та через решіткову кістку. Серед чинників, що сприяють тяжкому перебігу менінгокової інфекції, передбачають кількісну недостатність Ig класів M та G, дефіцит термінальних компонентів системи комплементу (C5, C6, C8), вибірккову експресію на нейтрофілах Fc gamma RIIa-R/R131 — алотипу FcR. Цей дефіцит компонентів комплементу посилює ризик розвитку генералізованих форм у 8000 разів.

Причинами смерті при генералізованих формах менінгокової інфекції можуть бути ІТШ (гостра серцево-судинна недостатність), набряк головного мозку, гостра ниркова недостатність як наслідок ІТШ та ДВЗ-синдрому.

Класифікація менінгокової інфекції зумовлена поширеністю процесу, тяжкістю та тривалістю перебігу захворювання.

I. За поширеністю патологічного процесу:

А. Локалізовані форми:

- бактеріоносійство;
- назофарингіт.

В. Генералізовані форми:

- менінгококцемія (менінгоковий сепсис), яка може бути:
 - типова;
 - атипова (без геморагічної висипки):
 - з метастазами у внутрішні органи;
 - без метастазів у внутрішні органи.
- менінгіт (менінгоенцефаліт);
- змішана форма (поєднання менінгококцемії та менінгіту або менінгоенцефаліту).

II. За тяжкістю перебігу:

- легкий.
- середньотяжкий.
- тяжкий.
- дуже тяжкий (блискавична, гіпертоксична, фульмінантна форма).

III. За тривалістю перебігу:

- гострий (до 3 міс).
- затяжний (до 6 міс).
- хронічний (понад 6 міс).

IV. Основні ускладнення:

- інфекційно-токсичний шок.
- набряк/ набухання головного мозку.
- ДВЗ-синдром.
- синдром Уотерхауза-Фрідеріксена.
- гостра ниркова недостатність.
- респіраторний дистрес-синдром.
- епендиматит.
- гангрена, некрози.

Клініка. Інкубаційний період коливається від 2 до 10 днів, у середньому він складає 3-4 дні. Менінгококове носійство — найчастіша форма інфекції. Як уже зазначалося, на одного хворого з генералізованою формою припадає від 1–2 до 18–20 тис. носіїв. Діагноз базується лише на бактеріологічному підтвердженні — виділенні менінгокока з носоглоткового слизу. У 70 % осіб носійство короткочасне й не перевищує двох тижнів. Менінгококовий назофарингіт характеризується гострим початком. Хворі скаржаться на головний біль, закладення носа, нежить. Задня стінка носоглотки гіперемована, набрякла, лімфоїдні фолікули гіперплазовані. Температура тіла може залишатися нормальною, але здебільшого підвищується до 38°C і вище. Гарячка триває лише 1-3 дні. Ніяких специфічних проявів менінгококовий назофарингіт немає. Хворі, як правило, почуваються задовільно і швидко одужують. Однак назофарингіт може бути продромом генералізованих форм хвороби. Менінгококцемія розпочинається раптово. Гарячка досягає 38-39°C. Одночасно виникають інші ознаки інтоксикації: загальна слабкість, біль голови і м'язів спини та кінцівок, спрага, блідість. Через 4-6 год з'являється висипка, яка має такі особливості: вона

геморагічна; неправильної форми і різних розмірів, частіше у вигляді зірочок; висипань багато, переважно на сідницях, стегнах, гомілках, тулубі; забарвлення елементів висипки різноманітне, що зв'язано з підсипаннями; у центрі висипного елемента з'являється некроз шкіри і в подальшому відторгаються некротичні маси. Геморагічна висипка може поєднуватись з розеолезною і розеолезно-папулезною (рис. 1).



Рис. 1. Характерний геморагічний висип у дитини хворої на менінгококцемію.

Часто уражаються суглоби. Наслідки артрити, як правило, сприятливі. Зрідка виникає іридоцикліт зі зміною кольору райдужної оболонки на іржавий. Гарячка інтермітуючого типу. Спостерігаються виражена інтоксикація, помірний ціаноз, тахікардія, гіпотонія. Шкірні покриви сухі, язик покритий нальотом. Можуть з'явитися корчі, розлади свідомості, вогнищеві ураження нервової системи. Дуже важкий перебіг має блискавичний варіант менінгококцемії, так звана швидкоплинна пурпура, або синдром Уотерхауза-Фрідеріксена, що є результатом крововиливів у наднирники. Він характеризується бурхливим початком: стрімко підвищується температура тіла, з'являються озноб, біль голови, блювання. Вже в перші години на шкірі та слизових оболонках виникає геморагічна висипка. Вона стає рясною, з'являються значні крововиливи в шкіру. Можливі носові, маткові та шлункові кровотечі. На кінцівках, а потім на

тулубі виникають багряно-синюшні плями. Прогресує серцево-судинна недостатність (синюшність, ниткоподібний пульс, різка гіпотонія аж до колапсу). Розвивається інфекційно-токсичний шок. Хворі втрачають свідомість, з'являються рухові збудження. Різко виражені менінгеальні явища. Без замісної гормонотерапії хвороба швидко закінчується смертю. Рідко зустрічається атипова менінгококцемія, яка перебігає без шкірних проявів. У цьому випадку на передній план виступають органні порушення — ендокардит, артрит, пневмонія тощо. Саме органні порушення відволікають увагу від етіології та провідних патогенетичних механізмів, тому діагноз встановлюється рідко. Можна вважати, що саме атипова менінгококцемія стала еквівалентом клінічних форм генералізованої МІ, які зустрічаються рідко — пневмоній, артритів, ендокардитів тощо.

Патологією, що рідко зустрічається, є хронічна менінгококцемія. Причиною її розвитку є повторне потрапляння збудника та розвиток реакції гіперчутливості. Це захворювання може тривати кілька років і характеризується рецидивами кожні 2–3 місяці з появою гарячки та нерясної висипки з незначною інтоксикацією. Висипка локалізується переважно на кінцівках та в ділянці суглобів, може мати вигляд еритеми, папул, петехій, папульозний висип частіше локалізується на кінцівках. Частим проявом є поява невеликих підшкірних геморагій неправильної форми з синювато-сірим центром, іноді екхімози, геморагії можуть локалізуватися глибоко в шкірі. Для захворювання характерні мігруючі артрити та артралгії. На відміну від гострої менінгококцемії, при хронічній – в елементах висипу рідко виявляють збудник. Про такі випадки повідомляють деякі дослідники, але в нашій практиці вони не зустрічалися. До того ж, у кожному з них ще треба довести, чи йдеться про рецидив, чи про нове зараження (інша серогрупа, серотип). Ця проблема ще потребує вивчення.

Менінгококцемию слід відрізняти від хвороб, перебіг яких супроводжується геморагічним синдромом.

При *геморагічному васкуліті* (хвороба Шенлейна-Геноха) висипка має вигляд симетричних петехій або папуло-геморагій, що часто поєднуються з гематурією та кишковою кровотечею; запалення мозкових оболонок немає.

Тромбоцитопенічна пурпура (хвороба Верльгофа) характеризується поступовим початком, температура тіла не підвищується, висипка у вигляді синців, що розташовані на будь-яких ділянках тіла, симптоми менінгіту відсутні. Інших змін крові, крім тромбоцитопенії, немає.

При *грипі* також може з'явитись петехіальна висипка, але частіше на обличчі, шиї, слизовій оболонці рота, у клінічній картині домінують інтоксикація і катаральне запалення верхніх дихальних шляхів; при наявності менінгеальних ознак змін у лікворі немає або вони незначні і свідчать про серозне запалення, в аналізі крові - лейкопенія, лімфоцитоз.

Висипка, що зустрічається іноді на початку менінгококової інфекції, може нагадувати кір, скарлатину та ерсиніози. Проте при *кору* вона з'являється після певного продромального періоду з вираженими катаральними явищами, характерними є плями Бельського-Філатова-Копліка, етапність висипань, наступне висівкоподібне лущення. Для *скарлатини* типовими є зміни слизової оболонки зів, яскрава гіперемія, тонзиліт (частіше фолікулярний або лакунарний), "малиновий" язик, висипка дрібноточкова на гіперемованому фоні шкіри зі згущенням у природних складках, білий носогубний трикутник, стійкий білий дермографізм, пластинчасте лущення шкіри.

Ерсиніози, крім того, супроводжуються ураженням суглобів, дисфункцією кишківника, гепатоспленомегалією. Одна з поширених форм менінгококової інфекції є менінгіт. Менінгіт – це запалення мозкових оболонок. В таблиці наведена класифікація менінгітів (табл.2).

Класифікація менінгітів

за характером морфологічного процесу	- гнійний - серозний
за походженням	- первинний - вторинний
за етіологією	- бактеріальний - вірусний - грибовий та протозойний - змішаний (мікст-менінгіт)
за перебігом	- блискавичний - гострий (циклічний) - підгострий - рецидивний
за переважаючою локалізацією	- базальний - конвекситальний - тотальний - спинальний

Клініка. Синдромний чи етіологічно недиференційований діагноз менінгіту встановлюється на основі поєднання наступних клініко-патогенетичних симптомів: менінгеального (оболонкового), синдромів інфекційного захворювання та змін спинномозкової рідини .

Менінгеальний синдром складається з загально мозкових та власне менінгеальних симптомів. До загально мозкових проявів можна віднести наступні: дуже інтенсивний головний біль розпираючого, дифузного характеру та блювоту без нудоти, що не приносить полегшення. Власне менінгеальні симптоми можна розділити на 4 групи:

1. Загальна гіперстезія – підвищена чутливість до подразників органів чуття: світлових (фотофобія), звукових (гіперакузія).

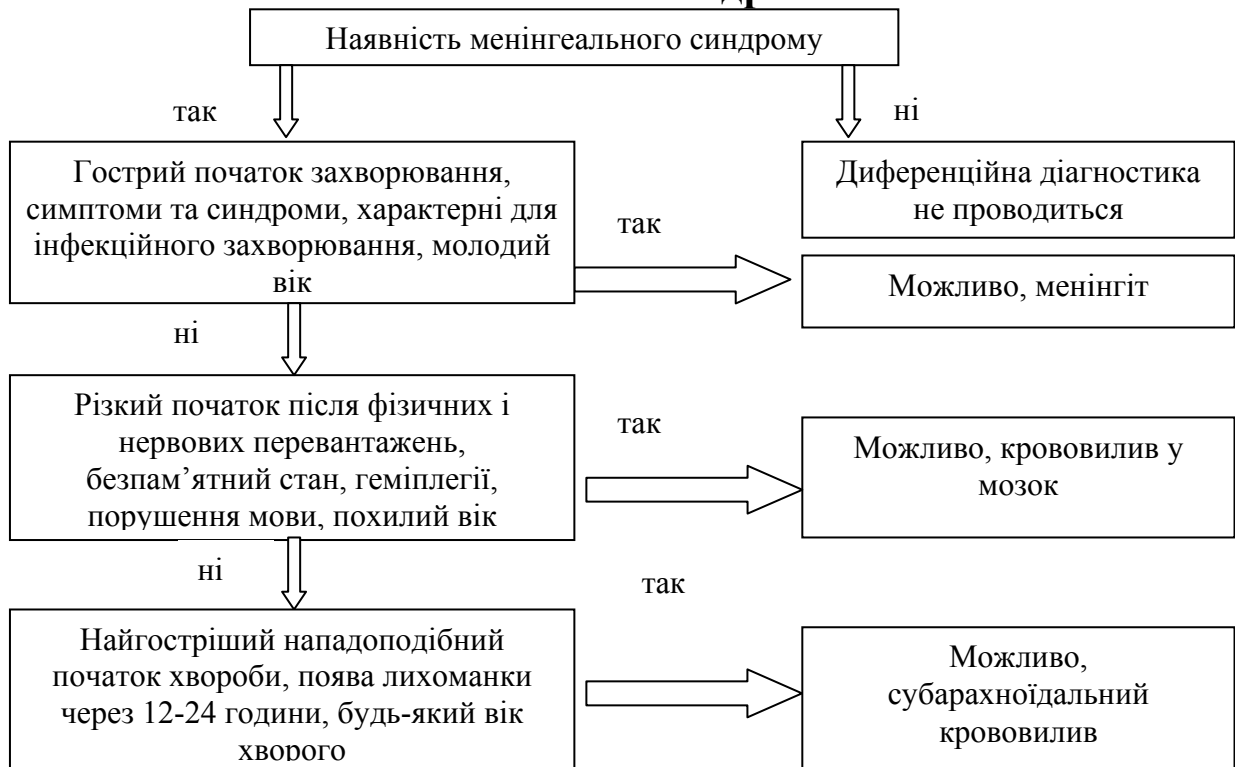
2. Тактильні м'язові тонічні напруження: ригідність потиличних м'язів, симптом Керніга, симптоми Брудзинського (верхній, середній, нижній), симптом Лесажжа (у молодших дітей)).

3. Реактивні больові феномени: болючість при натискуванні на очні яблука, в місцях входу на лиці гілок трійничного нерва, великих потиличних нервів (точка Керера), на передню стінку зовнішнього слухового проходу (симптом Менделя), посилення головного болю та больова гримаса при перкусії скулових дуг (симптом Бехтерева), і черепа (симптом Пулатова).

4. Зміни рефлексів: черевних, периостальних, сухожильних спочатку їх посилення, а потім нерівномірне зниження. На рисунку 2 наведений алгоритм діагностичного пошуку захворювань, що супроводжуються менінгеальним синдромом.

Рисунок 2.

Діагностичний пошук захворювань, що супроводжуються менінгеальним синдромом.



Діагностика. Лікар повинен у найкоротший термін встановити діагноз менінгококцемії лише на основі клінічних ознак: гострого початку, гарячки, геморагічної висипки. Інколи подібна висипка буває при сепсисі іншої етіології, однак слід пам'ятати, що для долі хворого гіпердіагностика значно краще, ніж несвоєчасно встановлений діагноз. Слід відповідально ставитися до діагнозів "менінгіт" та "менінгізм". Критерієм цих діагнозів є не вираженість менінгеального синдрому, а люмбальна пункція з дослідженням спинномозкової рідини (СМР). З метою ранньої діагностики менінгіту (тобто в перші 24

години) люмбальна пункція повинна проводитись у випадку підозри на менінгіт за відсутності протипоказань. Протипоказаннями до проведення люмбальної пункції є ознаки прогресуючого підвищення ВЧТ (порушення свідомості у вигляді коми, артеріальна гіпертензія в поєднанні з брадикардією та порушенням дихання), прогресуюча вогнищева симптоматика, пролонговані тонічні судоми, шок, ознаки локальної інфекції в ділянці проведення люмбальної пункції (піодермія, флегмона), підвищена кровоточивість. Люмбальна пункція проводиться з метою зниження внутрічерепного тиску та диференційної діагностики менінгітів (табл.3).

Таблиця 3

Диференційна діагностика неврологічних синдромів за даними лікворограми

Характеристика ліквору	Нормальний ліквор	Менінгізм	Менінгіти		
			серозний вірусний	серозний бактеріальний	гнійний
колір та прозорість	безколірний, прозорий	безколірний, прозорий	безколірний, прозорий або опалесцює	безколірний, ксантохромний, опалесцює	білуватий або зеленуватий, каламутний
тиск (мм вод.ст.)	130-180	200-250	200-300	250-500	250-500
швидкість витікання ліквору (крапель за хвилину)	40-60	60-80	60-90	струменем	струменем або рідкими краплями
цитоз кл/мкл	2-8	2-8	200-1000	200-1000	>1000
цитограма: лімфоцити	80-85	80-85	80-100	40-60	0-60
нейтрофіли	3-5	3-5	0-20	60-40	40-100
протеїн г/л	0,25-0,35	0,16-0,45	0,45-1,5	0,66-3,3	1,0-16,0

осадкові реакції	-	-	+ ++	+++ ++++	+++ ++++
дисоціація	-	-	клітинно-білкова на низькому рівні (з 8-10 дня хвороби – білково-клітинна)	помірне збільшення цирозу та білків, а потім білково-клітинна дисоціація	клітинно-білкова дисоціація на високому рівні
Фібринна плівка	-	-	у 3-5% випадків	у 30-40% випадків	часто, груба, у вигляді осаду
Глюкоза: (г/л) ммоль/л	0,55-0,65 1,7-3,9	0,55-0,65 1,7-3,9	0,55-0,65 1,7-3,9	зменшується на 2-3-му тижні	зменшується на 2-3-му тижні

Для менінгококового менінгіту властивий помірний (до 10–12 тис. клітин в 1мм^3) нейтрофільний плеоцитоз з виразною клітинно-білковою дисоціацією, незначним зниженням рівня глюкози. Найчастіше зустрічається плеоцитоз на рівні 1–5 тис. клітин в 1мм^3 . Характерним є колір спинномозкової рідини, який чітко залежить від рівня плеоцитозу. Мутність та колір СМР при менінгококовому менінгіті нагадує воду, до якої додають молоко; чим більший плеоцитоз, тим біліша СМР та кольором більше нагадує молоко. Лише при плеоцитозі понад 5–6 тис. в 1мм^3 колір СМР набуває незначного жовтуватого відтінку. Специфічна експрес-діагностика при генералізованих формах менінгококової інфекції має досить ефективний метод: бактеріоскопія товстої краплі крові, мазків крові та СМР. Фарбування за Грамом дозволяє вже за 30 хвилин виявити грамнегативні бобоподібні диплококи, розташовані внутрішньоклітинно (фагоцитовані нейтрофілами) та позаклітинно. Цей метод ефективний навіть у випадках, коли ще не настали типові зміни: у випадку раннього проведення спинномозкової пункції плеоцитоз може бути незначним (десятки клітин) та серозним (переважають лімфоцити), лише бактеріоскопія допомагає виявити велику кількість диплококів. Цей стан навіть отримав свою назву —

“серозна фаза гнійного менінгіту”. Однак вже через 10–12 годин СМР набуває властивого менінгококового менінгіту вигляду. Водночас, за деякими даними, майже в 10 % випадків при менінгококових менінгітах плеоцитоз в СМР залишається нормальним, а збудник при цьому виявляють. Специфічна лабораторна діагностика складається з бактеріологічного та серологічного методів. Бактеріологічний метод є основним методом діагностики менінгококової інфекції. Матеріалом для бактеріологічного дослідження є носоглотковий слиз, кров, СМР та деякі інші біологічні субстрати. За наявності генералізованих форм важливим є використання всіх можливих біологічних субстратів для бактеріологічної діагностики. Так, при менінгококових менінгітах деяким дослідникам вдалося підвищити ефективність цього методу до 92 % за рахунок одночасного посіву СМР та крові. Однак внаслідок нестійкості менінгокока у зовнішньому середовищі ефективність цього методу помірна і вимагає суворого дотримання певних правил. На догоспітальному етапі переважно роблять посіви слизу з носоглотки. Лікар загальної практики має пам’ятати, що посіви беруть до того часу, поки пацієнт не чистив зуби, не полоскав рота. Поза організмом людини менінгококи досить швидко гинуть, а при низькій температурі швидко втрачають здатність до утворення колоній, тому під час транспортування матеріалу до лабораторії необхідно уникати його охолодження. Ефективність бактеріологічного методу багато в чому залежить і від антибактерійної терапії. Навіть одна ін’єкція антибіотика значно зменшує ймовірність виділення збудника (до речі, такий самий недолік характерний і для бактеріоскопічного методу). Тому все більшого значення в діагностиці менінгококової інфекції набувають серологічний метод та полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), останню ставлять з сироваткою крові та СМР.

Використовується РНГА, РЗК в парних сироватках, яка вважається позитивною при наростанні титру антитіл у чотири й більше разів. Однак це метод швидше ретроспективної діагностики, адже інтервал між взяттям сироваток має становити не менше 7–10 діб. Лише ЛПР дозволяє швидко, протягом 1–2 діб верифікувати діагноз, але цей метод поки що не отримав значного поширення. У загальному аналізі крові можна виявити лейкоцитоз та гіперлейкоцитоз зі значним паличкоядерним

зсувом та нейтрофіліозом, збільшеною ШОЕ, у випадку прогресивного ДВЗ-синдрому додається анемія та тромбоцитопенія. Обов'язковим є дослідження окулістом очного дна перед проведенням спинномозкової пункції, огляд невропатологом, за необхідності — проведення МРТ, КТ та ЕЕГ.

Диференційна діагностика. Менінгококовий менінгіт важливо якомога раніше відрізнити від *туберкульозного менінгіту*, який у 2/3 хворих починається поступово, розвивається частіше в осіб молодого віку з первинним туберкульозним вогнищем у легенях або інших органах. У початковий період, що триває 1-3 тиж, зберігається субфебрильна температура тіла. Менінгеальні симптоми наростають поступово. З 2-3-го тижня порушуються функції черепних нервів, частіше III та VIII пар. У крові помірний лейкоцитоз і збільшення ШОЕ. Зміни ліквору серозного характеру - спинномозкова рідина з опалесценцією, іноді ксантохромна, є білково-клітинна дисоціація, лімфоцитарний плеоцитоз, різко знижений вміст цукру; після 12-24 год стояння утворюється ніжна фібринова сіточка; можна виявити мікобактерії туберкульозу. *Вірусні менінгіти* характеризуються гострим початком, вираженим менінгеальним синдромом і, на відміну від менінгококового менінгіту, серозними змінами спинномозкової рідини. Остання прозора, з лімфоцитарним плеоцитозом, вміст білка нормальний або незначно підвищений. Ці зміни поєднуються з клінікою захворювання, яке зумовлене певним збудником: при ентеровірусній інфекції - герпангіна, міалгії, дисфункція кишок, екзантема, плевродинія; при аденовірусній інфекції - поліаденіт, фарингіт, кон'юнктивіт, гепатолієнальний синдром; при епідемічному паротиті - паротит, субмаксиліт, можливі орхіт, панкреатит. *Лептоспірозний менінгіт* буває серозним або гнійним, розвивається на фоні гарячки, болю в м'язах, жовтяниці, ниркової недостатності, геморагічного синдрому. Діагноз підтверджують виявленням лептоспир у крові, сечі, лікворі та реакцією мікроаглютинації. *Субарахноїдальний крововилив* також починається раптово, з сильного головного болю, блювоти, менінгеального синдрому. В диференціальній діагностиці допомагають анамнез (трапляється частіше у хворих на гіпертонічну хворобу, склероз судин головного мозку, при травмах), дослідження ліквору - ксантохромія, наявність

вилужених еритроцитів. На очному дні виявляють звуження судин сітківки за гіпертонічним типом. Гнійне запалення мозкових оболонок можуть спричиняти пневмококи, гемофільна паличка Афанасьєва-Пфейфера, стрептококи, стафілококи, гриби, що їх слід розрізняти за допомогою бактеріологічного дослідження ліквору. Однак є деякі клінічні особливості. *Пневмококовий менінгіт* частіше буває вторинним, характеризується важким і бурхливим перебігом, схильністю до рецидивів. У перші дні хвороби з'являється вогнищева симптоматика ураження центральної нервової системи. У хворих можна виявити нейтрофільний лейкоцитоз, збільшену ШОЕ; спинномозкова рідина молочно-білого кольору, містить велику кількість білка і нейтрофілів. Гнійний менінгіт, зумовлений *паличкою Афанасьєва-Пфейфера*, характеризується поступовим початком, хвилеподібним перебігом. Найчастіше хворіють діти. Розвиваються токсикоз, диспепсія. Спинномозкова рідина зеленого кольору, мутна, плеоцитоз досягає $(10-15) \cdot 10^9/\text{л}$. В таблиці 4 наведено диференціально-діагностичні ознаки менінгітів різної етіології.

Таблиця 4

Диференціально-діагностичні ознаки менінгітів різної етіології

Симптом	Менінгококовий менінгіт	Вторинний гнійний менінгіт	Серозні (вірусні) менінгіти	Туберкульозний менінгіт
Початок	Раптовий	Гострий	Гострий, рідше поступовий	Поступовий, рідше підгострий
Гарячка	Висока	Висока	Висока	Довготривала
Біль голови	Дуже сильний	Виразений	Сильний на початку хвороби	Різко виразений, приступоподібний у половини хворих
Блювання	Часто, без нудоти	Часто	Часто, на початку хвороби	Рідко, поступово стає частішим
Ригідність м'язів потилиці	Виражена	Виражена	Помірна	Поступово наростає
Симптом Керніга	Виразений	Виразений	Виразений на початку хвороби	Наростає поступово, виразений більше за ригідність м'язів потилиці
Зміни аналізу крові	Лейкоцитоз, нейтрофіліоз	Лейкоцитоз, нейтрофіліоз	Лейкопенія або нормоцитоз, лімфоцитоз	Нормоцитоз або лейкопенія, лімфоцитоз

Лікування пацієнтів з менінгококовою інфекцією проводять з урахуванням клінічної форми і тяжкості захворювання, а також віку та індивідуальних особливостей

хворого. Усіх осіб з генералізованими формами МІ, або з підозрою на них необхідно негайно госпіталізувати. Всі хворі на менінгококовий назофарингіт вимагають стаціонарного лікування. Амбулаторно може лікуватися лише частина пацієнтів з гострим бактеріоносійством. За наявності гіпертермії — проводять антибактеріальне лікування, застосовують макроліди (еритроміцин тощо), левоміцетин або рифампіцин протягом 3–5 днів у дозах згідно з віком; цефтріаксон — протягом 2 днів. Одночасно призначають протигістамінні засоби, полоскання носоглотки розчином еубіотиків, ультрафіолетове опромінення ротоглотки та порожнини носа, інгаляції з димексидом тощо. Якщо санація затягується, це свідчить про наявність хронічного захворювання носоглотки, лікування проводиться разом з отоларингологом. За відсутності гарячки та інших ознак інтоксикації, антибактеріальна терапія може не проводитися, рекомендоване фізіотерапевтичне лікування, полоскання антисептичними засобами, застосування біостимуляторів, імуномодуляторів. Як альтернативний варіант у деяких випадках — можливе застосування ципрофлоксацину по 0,5 x 2 рази на день протягом 2 діб. Термін лікарського спостереження при менінгококовому назофарингіті становить 15 днів. Гостре менінгококове носійство передбачає лікування, подібне до того, що застосовується для профілактики захворювання. У випадку затяжного носійства лікування проводиться разом з отоларингологом, адже його причиною часто є хронічні захворювання носоглотки. Застосування антибіотиків у таких випадках можливе, але обов'язково в комплексі з іншими методами лікування — фізіотерапевтичним, імуномодуляцією і навіть хірургічним. Тривалість лікарського спостереження при гострому носійстві — 12 днів.

Якщо хворому встановлено діагноз «менінгококцемія», на догоспітальному етапі вводять глюкокортикоїди (преднізолон, гідрокортизон, дексазон), які дозують залежно від наявності і ступеня ІТШ. Обов'язковим є введення левоміцетину сукцинату в разовій віковій дозі. Хворим з ознаками ІТШ усі препарати бажано вводити в/в вже на догоспітальному етапі. Починають проведення інфузійної терапії з метою поновлення ОЦК одразу після встановлення діагнозу ІТШ. За підозри на менінгококовий менінгіт починають проведення дегідратаційної терапії

(фуросемід), за наявності симптомів набряку-набухання головного мозку призначають дексазон, а хворим із судомами — протисудомні засоби.

У стаціонарі лікування хворих з МІ із специфічними ускладненнями (ІТШ, набряк-набухання головного мозку) здійснюють у реанімаційному відділенні. Препаратом вибору етіотропної терапії є бензилпеніцилін, який призначають з розрахунку 200–500 тис. ОД/кг на добу в 6–8 введень. Якщо у хворого на менінгіт спостерігаються ознаки ІТШ, стартовим антибіотиком повинен бути хлорамфенікол 100 мг/кг на добу (до виведення хворого з ІТШ). При тяжких формах менінгіту на першому етапі терапії (до виявлення збудника) препаратом вибору є цефтриаксон 100 мг/кг/на добу, чи цефотаксим 200 мг/кг/на добу. У дітей до 1 міс. життя: ампіцилін 150-200 мг/кг на добу у сполученні з цефалоспориною III покоління або аміноглікозидами (амікацин 15-30 мг/кг на добу, нетилміцин 6-9 мг/кг на добу). Через 24 - 48 годин від початку терапії проводять контрольну люмбальну пункцію, для контролю ефективності розпочатої терапії. Критерієм ефективності служить зниження плеоцитозу не менш ніж на 1/3 .

При виявленні етіологічної причини захворювання стартові антибіотики можна замінити на інші, відповідно до чутливості збудника. Однак, при наявності вираженої позитивної динаміки, а саме зниження інтоксикаційного синдрому, нормалізації температури тіла, зникнення менінгеальних симптомів, значного зниження плеоцитозу, покращення загального аналізу крові), доцільно продовжити стартову терапію. Критерієм для відміни антибіотикотерапії є санація ліквору. Контрольну люмбальну пункцію проводять після стійкої нормалізації температури, зникнення клінічних ознак менінгеального синдрому, нормалізації загального аналізу крові. Патогенетичну терапію проводять паралельно з антибактеріальною. В/в вводять колоїдні розчини (реополіглюкін) у комбінації з розчинами натрію хлориду (0,9% розчин, розчин Рінгера). За наявності коагулопатії до інфузійних розчинів долучають свіжозаморожену плазму. При рецидиві гнійного менінгіту призначають повторний курс антибіотиків резерву (меропенем, цефтазідім, ванкоміцин). Дезінтоксикаційна терапія проводиться 5% розчином глюкози в поєднанні із 7,5% розчином хлористого калію, сольовими

розчинами (ізотонічний розчин хлориду натрію, розчин Рінгера). Загальний добовий об'єм складає не більш ніж $2/3$ фізіологічної потреби (при нормальному діурезі і відсутності початкової дегідратації). Із нього об'єм інфузії не повинен перевищувати $1/2$ фізіологічної потреби. З другої доби підтримують дефіцит рідини в режимі нульового водяного балансу. Обсяг інфузії складає $1/3 - 1/2$ фізіологічної потреби. При виникненні олігоурії чи анурії введення рідини протипоказане до відновлення діурезу. З метою дегідратації застосовують фуросемід, маніт. Дексаметазон призначають для запобігання нейросенсорної приглухуватості у добовій дозі $0,15 \text{ мг/кг/маси}$ кожні 4 години у перші 2 дні. Перша доза дексаметазону повинна вводитися за 10-30 хвилин до введення антибіотику. Основними чинниками несприятливих наслідків при МІ є несвоєчасне або неадекватне лікування інфекційно-токсичного (септичного) шоку, некероване зростання внутрішньочерепного тиску та невпинне прогресування поліорганної недостатності, зокрема гострої надниркової недостатності, респіраторного дистрес-синдрому, гострої ниркової недостатності та ДВЗ-синдрому. Згідно з результатами досліджень британських фахівців з МІ, агресивна підтримка вітальних функцій, розпочата з першої години захворювання, ще на догоспітальному етапі, сприяє зниженню летальності при МІ до 2-3%.

Профілактика. Найбільш надійним засобом профілактики МІ є вакцинація. Прості капсулярні полісахаридні вакцини проти менінгококів серогруп В та С, а також чотирьохвалентні проти серогруп А, Y, W 135 були розроблені ще у 60-х роках минулого століття. В подальшому було встановлено, що полісахаридна вакцина індукує нетривалий імунітет у дітей віком до 2 років. Повторне введення вакцини дітям призводить до зниження імунної відповіді. Враховуючи невисоку ефективність капсулярної полісахаридної вакцини у дітей раннього віку, рутинна імунізація цієї вакциною їм не показана. Використовувати цю вакцину рекомендують у групах людей з підвищеним ризиком щодо захворювання на МІ (зниження функції селезінки, аспленія, порушення у системі комплементу), персоналу лабораторій, які працюють зі штамами *Neisseria meningitidis*, особам з вогнищ інфекції, спричиненої серогрупами А та С. Дітям із дитячих дошкільних установ, школярам 1–2

класів, підліткам з організованих колективів, дітям із сімейних гуртожитків проводити вакцинацію проти МІ доцільно у разі підвищення рівня захворюваності у 2 рази і більше в порівнянні з попереднім роком, коли за період менше ніж 3 останні місяці виникають 3 випадки інфекції і більше в осіб, які мешкають в одному регіоні, але не є членами однієї родини, і за показника захворюваності у цьому регіоні не менше ніж 10 на 100 тис.населення. Вакцинація рекомендована також особам, які найближчим часом збираються відвідати ендемічні райони світу: Непал, Кенію, Саудівську Аравію, а також країни менінгококового поясу Африки, несприятливі щодо зараження МІ. У Великій Британії була розроблена кон'югована полісахаридна вакцина, створена на основі кон'югації олігосахариду, отриманого із капсулярного полісахариду, з білком, який переносить менінгокок В-комплекс і правцевий анатоксин. Кон'югована полісахаридна вакцина індукує більш сильну імунну відповідь у дітей раннього віку, створює тривалу імунологічну пам'ять, є ефективною для зниження носійства менінгокока. Кон'юговані вакцини проти менінгокока С широко впроваджуються в Європі, а проти менінгококів А,С,У,В — у США.

Зважаючи на те, що у більшості країн Європи і Північної Америки досить поширений менінгокок серогрупи В, виникає необхідність створення вакцини проти нього. За останні 25 років не було створено високоімуногенної вакцини з широким спектром проти менінгокока серогрупи В. Розроблена капсулярна полісахаридна вакцина проти менінгокока серогрупи В є слабоімуногенною у всіх вікових групах. Крім того, капсулярні полісахариди менінгокока В гомологічні адгезивним молекулам нервових клітин, які є у нервовій тканині, що розвивається. Сьогодні розробляються некапсулярні полісахаридні вакцини проти менінгокока В, виготовлені з очищених периплазматичних протеїнів бактеріальної мембрани, що використані як вакцинні антигени. Недоліком цієї вакцини є те, що вона специфічна до окремого серосубтипу менінгокока В, що передбачає її застосування тільки в країнах, у яких домінує конкретний серосубтип, наявний у вакцині. У США створюють вакцину, яка розроблена на основі 16 серосубтипів менінгокока В. Ще одним напрямком розроблення вакцин проти менінгокока В є створення

геномних вакцин, в яких використовуються очищені компоненти мікроорганізму для ідентифікації можливих антигенів. Крім вакцинації, для профілактики у вогнищах МІ рекомендується застосування рифампіцину в дозі 5 мг/кг дітям до 1 року і 10 мг/кг (максимальна доза 600 мг) дітям від 1 до 12 років протягом 2 днів чи одноразове в/м введення цефтріаксону в дозі 500 мг після контакту з хворим. При цьому хіміопротекцію рекомендується доповнювати вакцинацією в перші 5 днів після контакту. Також рекомендується введення імуноглобуліну людини не пізніше 7 днів після контакту одноразово в дозі 1,5 мл дітям у віці до 7 років і 3 мл — старшим 7 років та дорослим.

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ

Л.А.Ходак

Харьковская медицинская академия последипломного
образования

В настоящее время назрела необходимость обобщения имеющихся данных в отношении цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) как одной из нозологических форм герпесвирусных заболеваний.

ЦМВИ (синонимы: цитомегалия, болезнь слюнных желез) – это вирусное заболевание, которое характеризуется полиморфной клинической симптоматикой: от длительной латенции до тяжелых генерализованных форм с поражением висцеральных органов и нервной системы.

Цитомегаловирус (ЦМВ), ВГЧ-5, относится к семейству герпесвирусов, группа β -герпесвирус, ДНК-содержащий вирус. Название вируса отражает морфологию его цитопатического эффекта с образованием в очагах поражения клеток больших размеров с крупными внутриядерными включениями. Впервые характерные цитомегаловирусные клетки (ЦМК) были описаны немецким патологоанатомом Г.Риббертом в 1881г. у мертворожденного младенца с врожденным сифилисом. Желая подчеркнуть специфичность гиганто-клеточного метаморфоза пораженных клеток, в 1921 г. Э. Гупастур и Ф. Талбот предложили назвать эту болезнь детской цитомегалией. ЦМВ был выделен в 1956г. М. Smith на культуре фибробластов эмбриона человека. Обладающий способностью к внедрению в геном человека, он приспособился к высшей форме паразитизма - персистентной. Персистенция представляет собой способность герпесвирусов непрерывно размножаться в инфицированных клетках тропных тканей, что создает постоянную угрозу развития инфекционного процесса. Латенция – это пожизненное сохранение вирусов в морфологически и иммунохимически видоизмененной форме в нервных клетках регионарных ганглиев чувствительных нервов, в клетках слюнных желез, почек и других органов. Вирус термолабилен, инактивируется при температуре 56°C, но хорошо сохраняется при комнатной температуре, неустойчив к замораживанию, дезинфицирующим

средствам. Малочувствителен к интерферону и антибиотикам. Источником инфекции является только человек - больной или вирусоноситель, их биологические жидкости и выделения: кровь, моча, слюна, грудное молоко, сперма, вагинальный секрет. Первичная встреча с возбудителем обычно происходит в детском возрасте, особенно в регионах с высоким уровнем инфицированности населения. По данным серологических массовых скрининговых исследований, проведенных в США, следы перенесенной ЦМВИ выявлены у 30 - 45% людей в возрасте 20 - 25 лет, а у лиц старше 40 - 50 лет этот показатель достигает 70 - 100%. Частота острой ЦМВИ у взрослых составляет 15%. У 6,8% беременных выявляют IgM – антитела к ЦМВ. Различают внутриутробное, интранатальное и постнатальное инфицирование. Заражение плода может произойти как при первичной ЦМВИ, так и в случае ее реактивации. Риск инфицирования плода при первичной ЦМВИ у матери составляет 10 - 40%. Реактивация ЦМВ у матери приводит к инфицированию плода только в 0,2 – 2,8% случаев. После рождения риск инфицирования сохраняется.

Цитомегаловирусом инфицируется 5 – 10% новорожденных и 40 – 60% грудных детей. До 50% детей на 1 месяце жизни инфицируется через грудное молоко.

ЦМВ является эпителиотропным вирусом, особенно часто поражаются железистые органы. Размножение ЦМВ в слюнных железах с последующим выделением со слюной имеет большое значение для естественного распространения возбудителя в популяции. Клетки слизистого эпителия носо- и ротоглотки являются мишенями для ЦМВ. Инфицирование ЦМВ в большинстве случаев в постнатальном периоде происходит воздушно-капельным путем. Клетки крови являются важнейшим резервуаром возбудителя при латентной ЦМВИ. Вирус персистирует в полиморфноядерных лейкоцитах, моноцитах пожизненно с постоянной реактивацией возбудителя, особенно при иммуносупрессии. Основным очагом латентной ЦМВИ являются клетки системы мононуклеарных фагоцитов – СМФ (макрофагов). У ЦМВ значительно выражен тропизм к эндотелию. Поврежденные эндотелиальные клетки постоянно обнаруживаются в токе крови. Повреждение эндотелия сосудов имеет патогенетическое значение в формировании органных

поражений, обуславливая ишемию или кровоизлияние в различные ткани. Поражение нервной системы связывают с гематогенным и нейрогенным путем проникновения вируса в клетки ЦНС. В настоящее время рассматривается возможность прямого проникновения вирусной инфекции по нервным связям в ЦНС. Выделен обонятельный тракт в головном мозге в качестве пути распространения вирусной инфекции, который назван ольфакторным путем передачи. При этом обращают внимание, что ольфакторный путь – возможно единственный способ проникновения вируса в ЦНС при нейротропных вирусных инфекциях с низким уровнем виремии. Все это объясняет наблюдаемое изолированное поражение ЦНС при ЦМВИ, без вовлечения в процесс других органов и систем.

Классификация ЦМВИ. Существует несколько классификаций ЦМВИ: Казанцев А.П. и Попова Н.И. (1980г.); Фарбер Н.А. (1989г.); Ожегов А.М. и соавт. (2000г.); Чешик С.Г. и соавт. (2006г.) и др., каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки. Одна - предусматривает только разделение на врожденную и приобретенную формы, другая - выделяет время инфицирования, острое и хроническое течение, третья – локализованные и генерализованные формы. Разделение ЦМВИ только на врожденные и приобретенные формы не всегда соответствуют требованиям клиники.

Так, о врожденной ЦМВИ можно говорить только в том случае, если установлено время инфицирования (внутриутробное). Инфицирование ребенка в постнатальном периоде и даже в интранатальном не может быть отнесено к врожденной ЦМВИ.

Легко убедиться в противоречивости классификации клинических форм ЦМВИ, однако, можно согласиться с позицией многих авторов о нецелесообразности выделения локализованной или генерализованной форм ЦМВИ. Манифестная ЦМВИ, независимо от того, проявляется она сиалоаденитом или гепатитом - это всегда страдание всего организма. Острая или первичная формы ЦМВИ развиваются при первом контакте организма с возбудителем и может приобретать бессимптомное, стертое или манифестное течение. Хроническая ЦМВИ может быть латентной, персистирующей или реактивированной.

Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10)

ЦМВ вызывает:

цитомегаловирусную болезнь (В.25), представленную различными клиническими формами (пневмония, гепатит, панкреатит);

другие ЦМВ-болезни (В.25.8);

ЦМВ-моноклеоз (В 27.1);

ЦМВ-болезнь неуточненная (В.25.9)

Эти клинические проявления могут быть результатом как внутриутробного инфицирования, так и результатом инфицирования на 1-м году жизни и более позднего заражения.

Клинические проявления ЦМВИ. Клинические проявления заболевания зависят от времени инфицирования ЦМВ. Инкубационный период при ЦМВИ составляет от 2-х недель до 4 месяцев. (S.Stagno, 1990).

Выделяют: 1. ВНУТРИУТРОБНОЕ ИНФИЦИРОВАНИЕ – появление симптомов заболевания или маркеров инфекции при рождении или в течение первых двух недель жизни.

2. ИНТРАНАТАЛЬНОЕ ИНФИЦИРОВАНИЕ – появление симптомов заболевания или маркеров инфекции в течение 4-х месяцев жизни.

3. ПОСТНАТАЛЬНОЕ ИНФИЦИРОВАНИЕ – симптомы заболевания появляются спустя 4 месяца, однако могут быть и раньше.

4. ИНФИЦИРОВАНИЕ ПОСЛЕ ПЕРВОГО МЕСЯЦА ЖИЗНИ.

Первичная инфекция у матери во время беременности и, полученная в течение первого триместра, более вирулентна для плода.

Установлено, что ЦМВ среди всех возбудителей TORCH-инфекций является самой частой причиной инфицирования плода – в 7 раз более частой, чем вирус краснухи. С ЦМВИ связаны самопроизвольные выкидыши, недоношенность, острые и хронические инфекции плода и детей раннего возраста, врожденные пороки развития. Многие дети имеют сенсоневральную глухоту (20 – 50%), поражение глаз (атрофия

зрительного нерва, хориоретинит, стробизм - 20%), нарушение познавательных и моторных функций (70%), дефекты зубов (30 – 40%). Типичными проявлениями является внутриутробная гипотрофия, гепатоспленомегалия, геморрогическая сыпь, желтуха.

Ежегодно от 1% до 34% детей рождаются с врожденной ЦМВИ, но только около 7% - 10% из них при рождении имеют выраженную клиническую симптоматику, остальные переносят асимптомную цитомегалию, протекающую под другими диагнозами. У многих больных развиваются поздние осложнения, обусловленные поражением ЦНС и других органов. Потеря слуха, вызванная ЦМВ, прогрессирует в течение детского возраста, обычно до 4-х лет. Доказано, что 1 на 1000 случаев необъяснимой глухоты у детей является последствием внутриутробной инфекции. Выделяют даже «скрытый» цитомегаловирусный синдром. Он включает нарушения, которые при рождении обычно недоступны клинической диагностике, но при тщательном наблюдении выявляются в течение первых лет жизни: хориоретинит, гидроцефалия, эписиндром, перивентрикулярные лейкомаляции, задержка интеллектуального развития. Около 50% детей со скрытым ЦМВ-синдромом при рождении в последующем относятся к плохо успевающим в учебе.

Одним из наиболее тяжелых проявлений ЦМВ-инфекции является поражение ЦНС. Если висцеральные поражения обратимы, то полного восстановления ЦНС, особенно при внутриутробном поражении, не происходит. Изменения ЦНС при врожденной ЦМВИ наблюдаются в 26% случаев. Диапазон неврологической симптоматики широко варьирует от синдрома угнетения рефлексов, поражения черепно-мозговых нервов до развития менингоэнцефалита.

Поражение ЦНС, снижение слуха, ретинит являются специфичными для врожденной ЦМВИ.

Областная детская инфекционная больница г. Харькова располагает опытом диагностики и лечения герпесвирусных инфекций у детей. Установлено, что характер поражения ЦНС зависит от сроков инфицирования. При внутриутробном инфицировании поражения ЦНС обусловлены ЦМВ-энцефалитом. Признаки заболевания отмечаются в первые дни

после рождения. Такие дети беспокойны, часто срыгивают, плохо спят. Отмечается очаговая и общемозговая симптоматика. Развивается полиморфная неврологическая симптоматика с поражением различных структур головного мозга (коры, подкорковых образований, мозжечка, черепно-мозговых нервов) с последующей децеребрацией, грубой задержкой психического развития, стойкого судорожного синдрома. Может формироваться гипертензионно-гидроцефальный синдром с нарастающим увеличением объема головы. ЦМВ-энцефалит характеризуется некрозами, паравентрикулярными кистами. Характерно сочетанное поражение нервной системы и других органов (зрения, слуха, легких, почек).

В тканях головного мозга происходит прямое поражение вирусом клеток, что позволяет отнести цитомегаловирусные энцефалиты к группе первичных энцефалитов.

Если ребенок инфицируется в интранатальном периоде, поражения ЦНС при рождении отсутствуют. В дальнейшем, через 1 - 2 месяца, у детей появляются беспокойство или вялость, выявляются различные неврологические симптомы, по поводу которых дети лечатся с различными диагнозами в неврологических стационарах.

Поражение ЦНС ЦМВ могут отмечаться в любом возрасте и носить изолированный характер без вовлечения в патологический процесс других органов. У детей старшего возраста одним из проявлений ЦМВ-энцефалита могут быть психопатологические симптомы (неадекватное поведение, дезориентация, негативизм, галлюцинации, страхи), которые сочетаются с общемозговой симптоматикой (рвотой, головной болью, судорожным синдромом). Возможны и другие поражения нервной системы: ЦМВ-полирадикулонейропатия, миелиты, развитие эпилепсии.

Врожденная ЦМВИ может протекать под видом гемолитической болезни новорожденных. Желтуха выявляется с первых дней жизни, интенсивность ее постепенно нарастает и она сохраняется в течение 1 - 2 месяцев. Характерны анемия, тромбоцитопения, геморрагический синдром. Рано диагностируется гепатолиенальный синдром.

У детей первого года жизни постнатальная ЦМВИ проявляется симптомами ОРЗ с явлениями бронхообструкции, коклюшеподобным кашлем и интерстициальной пневмонией.

Цитомегаловирусная пневмония характеризуется субфебрильной температурой, кашлем, скудными физикальными данными, одышкой с обструктивным синдромом. В процесс вовлекаются мелкие бронхи с развитием перибронхита. При переходе острой формы цитомегалии в хроническую развивается фиброз, пневмосклероз. Поражение легких бывает обусловлено не только ЦМВИ, но и наложением бактериальной инфекции. Может отмечаться персистирующий гепатит, нефрозонофрит.

Приобретенная форма ЦМВИ чаще всего характеризуется инфекционным мононуклеозом (ИМ). Клинически ЦМВ-мононуклеоз почти не отличается от ИМ, обусловленного ВЭБ: в меньшей степени выражена лимфаденопатия, может отсутствовать синдром тонзиллита. Атипичные мононуклеары в меньшем количестве регистрируются при ЦМВ-мононуклеозе. Это различие объясняется тем, что при ВЭБ-мононуклеозе атипичная трансформация лимфоцитов развивается в следствие преимущественного инфицирования В-лимфоцитов, тогда как при ЦМВ-мононуклеозе вирус исключительно поражает Т-лимфоциты. Появление в периферической крови незначительного количества атипичных мононуклеаров, представляющих собой преимущественно CD8 – киллеры, отражает формирование иммунного ответа организма на ЦМВ. Клиника ИМ может развиваться как при первичном инфицировании, так и в результате реактивации инфекции, которая проявляется частыми повторными респираторными заболеваниями у детей, имеющих в анамнезе клинику ИМ.

ЦМВ обладает гепатотропным действием, что подтверждается выявлением антигенов и ДНК – вируса в ткани печени. В суммарной структуре герпетических гепатитов доминирует ЦМВ (67-88%). Гепатит, вызываемый герпесвирусами, может быть врожденным и приобретенным. Врожденный гепатит развивается как первично - хронический процесс, тогда как приобретенный – может иметь начальные манифестные проявления и заканчиваться выздоровлением или хронизацией процесса, либо развивается как первично-хронический процесс.

Пример постановки диагноза.

- 1) Цитомегаловирусная инфекция (В. 25). ЦМВ – мононуклеоз (В. 27.1) острое течение, средней тяжести;
- 2) Цитомегаловирусная инфекция (В. 25). ЦМВ – энцефалит (В. 25.8), хроническое персистирующее течение, тяжелая форма;
- 3) Цитомегаловирусная инфекция (В. 25). ЦМВ – сиалоаденит(В. 25.8), хроническое реактивированное течение средней тяжести.

Лабораторная диагностика. Полиморфизм клинической симптоматики при ЦМВИ требует установления этиологии в каждом конкретном случае с помощью лабораторных методов. Лабораторная диагностика заболеваний, вызываемых герпесвирусами, включает в себя комплекс исследований, состоящий из выявления специфического иммунного ответа (выделение антител), определения вирусных ДНК и вирусных белков (антигенов).

«Золотым стандартом» в диагностике считается выделение вируса. Только выделение вируса из пораженного органа – однозначное доказательство ЦМВ-этиологии заболевания. Однако, его трудоемкость и длительность выполнения (от 2 до 20 дней), а также высокая стоимость препятствуют широкому внедрению в практику, особенно при urgentных состояниях. Серологические методы (реакция нейтрализации, связывания комплемента, гемагглютинации, иммунофлюоресценции, иммуноферментный анализ (ИФА)) позволяют оценить напряженность специфического гуморального иммунитета.

Необходимо помнить, что у 80 - 90% обследованных клинически здоровых лиц выявляются специфические антитела к герпесвирусам. При этом специфические антитела не обеспечивают санацию организма от вирусов и не предупреждают рецидива заболевания.

Наличие ЦМВ IgM-антител свидетельствует об остроте процесса (первичная реактивация). При первичной реактивации IgM-антитела появляются на 7 - 14 сутки после заражения и циркулируют 1 - 3 месяца. Около 5% людей не продуцируют IgM при первичной инфекции, а у некоторых людей IgM могут

сохраняться на протяжении длительного времени, что затрудняет правильную диагностику заболеваний.

У новорожденных с врожденной ЦМВ-инфекцией IgM-антитела могут отсутствовать или выявляться редко (1,8 - 2,8%). Это связано с наличием защитных факторов (IgG к ЦМВ), полученных от матери во внутриутробном периоде. Обнаружение IgM-антител до 2-х недель после рождения свидетельствуют о внутриутробной инфекции, после 2-х недель - о приобретенной.

Специфические IgG - антитела вторичного иммунного ответа - не могут быть надежным критерием установления диагноза. Имеет значение только нарастание указанных антител в динамике (через 10 - 14 дней) в 4 раза и более (метод парных сывороток), указывающее на первичное заражение.

При хронических реактивных формах отмечается значительно высокий титр специфических антител IgG (в 5-10 раз выше нормы), который в дальнейшем существенно не меняется.

Для правильной интерпретации титров IgG-антител у ребенка с врожденной ЦМВИ необходимо серологическое тестирование матери и ребенка в одной лаборатории и в одно время.

Титр антител в 4 и более раз превышающий материнский может свидетельствовать об активной ЦМВИ у новорожденного.

Серологические тесты на наличие антител не могут служить единственным надежным критерием в постановке клинического диагноза.

Методы идентификации ДНК играют главную роль в современном алгоритме верификации диагноза, в частности полимеразная цепная реакция (ПЦР) и ДНК-гибридизация.

Недостатками метода ДНК-гибридизации является длительное время выполнения (в среднем 5 - 7 суток), а также высокая частота ложноотрицательных результатов при низком количестве вирусной ДНК в исследуемой пробе.

ПЦР - наиболее широко используемый метод диагностики ЦМВИ. Результат ПЦР-диагностики доступен уже через 3 - 6 часов после начала проведения. Различают качественные, полуколичественные и количественные методы.

Качественный - определяет только присутствие вируса, находящегося в латентном состоянии.

Полуколичественная ПЦР дает информацию о содержании копий вирусных ДНК в виде обозначений (+, ++, +++, +++++). Однако, наиболее информативным является количественный метод, отражающий точные числовые значения. Так, если количество ДНК превышает 1000 копий геном-эквивалента (г/э) на 10 лейкоцитов периферической крови, это может свидетельствовать о развитии генерализованной инфекции.

Своевременная диагностика этих заболеваний позволяет не только установить этиологию инфекционного процесса, но и назначить адекватную противовирусную терапию.

Лечение. Лечение ЦМВИ вызывает определенные трудности. Антигерпетиками (ацикловир и его аналоги) остаются ведущими препаратами в лечении гересвирусных инфекций, что подтверждается многочисленными литературными исследованиями и нашими собственными клиническими наблюдениями.

Являясь высокоэффективным средством в лечении вирусных заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса, ацикловир оказался менее активным при ЦМВИ из-за значительно меньшего содержания у ЦМВ фермента тимидинкиназы, поэтому для подавления ЦМВ требуются высокие концентрации ацикловира.

Наибольший эффект при действии на ЦМВ определяется у пуринового ациклического нуклеозида - ганцикловира.

Ганцикловир фирмы «Синатек» (фирменное название Цимевен) в несколько раз сильнее ацикловира, однако, его широкое применение в педиатрической практике из-за токсичности ограничено.

Противопоказания к применению:

- нейтропения, тромбоцитопения;
- врожденная и неонатальная ЦМВИ;
- беременность;
- лактация;
- дети до 12 лет.

Назначение ганцикловира детям до 12 лет возможно только в тех случаях, когда предполагаемая польза от

проводимой терапии превышает риск развития побочных эффектов.

Ганцикловир назначается в дозе 5 мг/кг массы тела каждые 12 часов в/в капельно в течение 7 - 14 дней с последующим переходом на прием противовирусных препаратов внутрь. При тяжелых генерализованных формах с поражением ЦНС лечение может быть продлено до 3-х недель. В последние годы противовирусная терапия сочетается с внутривенными специфическими иммуноглобулинами: Цитобиотект (Украина), Цитотект (Германия). Назначение специфических иммуноглобулинов для внутримышечного введения эффекта не дает. В странах СНГ, в том числе в Украине, при ЦМВИ широко используются иммуномодуляторы и интерфероны, в Западных протоколах лечения персистирующих инфекций они отсутствуют. **Наиболее распространенные ошибки в лечении больных:**

- поздно начатая специфическая противовирусная терапия (особенно у больных с поражением ЦНС);
- недостаточная доза препарата;
- уменьшение дозы назначенного препарата в процессе лечения;
- сокращение продолжительности процесса лечения;
- необоснованное применение таких препаратов, как интерфероны и иммуномодуляторы.

Профилактика. Любое инфекционное заболевание лучше предупредить чем лечить. Н.И.Пирогов писал "Фунт профилактики стоит пуда лечения". В настоящее время изучается ЦМВ-вакцина. В первую очередь активной иммунизации подлежат серонегативные матери и серонегативные реципиенты трансплантантов. Живые вакцины требуют осторожности из-за возможного развития выраженных неблагоприятных последствий. В настоящее время разрабатываются рекомбинантные вакцины. Для профилактики врожденной ЦМВИ рекомендуется планирование беременности с обязательным обследованием на TORCH – инфекции семейные пары. В первую очередь обследованию подлежат женщины с неблагоприятным акушерским анамнезом (мертворождения, выкидыши, бесплодие). Соблюдение личной гигиены при уходе за новорожденными уменьшает риск инфицирования ребенка

после рождения. При гемотрансфузиях необходимо использовать кровь и ее компоненты только от серонегативных доноров. Учитывая, что после рождения одним из основных источников инфицирования ЦМВ является грудное молоко от сероположительных матерей и особенно высок риск инфицирования для недоношенных детей, в литературе имеются рекомендации об обработке грудного молока высокой температуры (72°C в течении 10 секунд). Этого времени достаточно для полной инактивации вируса.

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Т.А. Крючко, И.Н. Несина, О.Я. Ткаченко, Т.В. Шпехт

Высшее государственное учебное заведение Украины
«Украинская медицинская стоматологическая академия», г.
Полтава

Постоянный интерес к проблеме хронических вирусных гепатитов (ХВГ) обусловлен прежде всего тем, что, невзирая на многолетнюю историю изучения, последние передовые достижения медицинской науки в определении этиопатогенетических факторов, диагностике и лечении, они остаются не до конца решенной медико-социальной проблемой. Важнейшим этапом в изучении хронических вирусных гепатитов является их специфическая профилактика. Несмотря на рекомендации ВОЗ (1997 г.) по вакцинации населения против гепатита В, в разных странах продолжается ежегодная регистрация больных гепатитом В, что составляет около 50 млн. человек. Вероятность развития хронического поражения печени при HBV-инфекции резко возрастает при внутриутробном инфицировании, а также в грудном и раннем детском возрасте. В Украине активная иммунизация против гепатита В (ГВ) включена в календарь профилактических прививок с 2000 года, в странах СНГ, например России, несколько раньше (с 1997 г.), но проблема все еще остается нерешенной. Нет оснований для оптимизма и в плане безусловного профилактического эффекта от вакцинопрофилактики ГВ у детей, рожденных женщинами с HBs-антигемией. По данным М.В. Базаровой с соавторами, у 15 из 235 (6,4%) обследованных детей, рожденных женщинами с HBs-антигемией, в возрасте 12 месяцев был обнаружен HBsAg. Harrison T.J. и Zuckerman A.J. пришли к заключению, что в организме матери присутствуют варианты HBV с генетическими отклонениями, которые ускользают от нейтрализации при элиминации вирусов дикого типа и затем становятся доминирующим вариантом у новорожденных. Ускользающие от поствакцинального иммунитета мутанты были выявлены как у вакцинированных, так и инфицированных детей. Не меньшей

проблемой, а может и большей в связи с отсутствием вакцинопрофилактики, является гепатит С (ГС). На земном шаре вирусом гепатита С инфицировано более полумиллиарда человек. В России, где проводятся широкие эпидемиологические исследования, количество таких лиц приближается к 5 миллионам. Распространенность вирусного гепатита С (ВГС) варьирует от 0,6% в Канаде, 1,5% в Японии и США до 8-12% в странах Африки. Острый гепатит С заканчивается хронизацией процесса примерно в 85% случаев, что более чем в 15 раз превышает аналогичный показатель при гепатите В. По прогнозам с 2010 по 2019 год от заболеваний печени, вызванных HCV, погибнут почти 166 000 человек, в том числе 27 200 — от ГЦК. Распространенность ВГС среди детей относительно невысокая: в США — 0,2-0,4%, России — 0,3-0,7%. Особенности реактивности детского организма и огромные компенсаторные возможности приводят к тому, что первично-хроническое течение болезни протекает без выраженных клинических проявлений (латентная инфекция). У 82% детей с ХГС, к сожалению, заболевание протекает малосимптомно, но с активностью процесса (повышение активности АЛТ), и вирусной репликацией (выявление РНК ВГС в ПЦР). Так, согласно результатам исследования, проведенного в клинике акад. РАМН, проф. В. Ф. Учайкина, из 204 детей с ХГС у 97% через 10—13 лет был диагностирован фиброз печени, а у 10% уже в первые 5—8 лет сформировался цирроз. Длительная спонтанная ремиссия наблюдается лишь у 8% детей.

Внедрение в медицинскую практику последних достижений науки в разработке новых рекомбинантных интерферонов существенно расширило представление о возможностях противовирусной терапии в детской практике. За последние годы противовирусная терапия хронических вирусных гепатитов претерпела существенные изменения: от монотерапии ИФН α -2a или ИФН α -2b в 1989–1998 гг. до комбинированной терапии ИФН с ламивудином и рибавирином в 1998–2000 гг. С 2001 г. пегИФН б-2a (пегасис) и ИФН б-2a (пегинтрон) заняли ведущие позиции в комбинированной противовирусной терапии гепатитов.

Стратегия лечения больных с ХГС определяется генотипом вируса, уровнем вирусной нагрузки и стадией фиброза. В целом,

сегодня существует ряд факторов, которые ограничивают широкое применение комбинированной интерферонотерапии ХВГ в педиатрической практике. Во-первых, инструкции для медицинского применения пегиллированных интерферонов, рибавирина не позволяют назначать эти препараты детям в возрасте до 18 лет. Во-вторых, большую роль играет экономический аспект лечения. Кроме этого, данные препараты имеют значительное количество противопоказаний, побочных эффектов, что не всегда дает возможность применения в педиатрической практике.

Основной задачей при лечении хронических вирусных гепатитов является предотвращение прогресса фиброза печени, который со временем трансформируется в цирроз печени или гепатоцеллюлярную карциному. Существует два фактора влияния на данный патологический процесс – этиотропная терапия, которая рассматривает хронический гепатит как хроническую инфекцию и патогенетическая терапия, которая позволяет влиять на каскад метаболических нарушений, связанных как с хронической персистенцией инфекции в организме, так и с непосредственным влиянием на гепатоциты, что позволяет приостановить репликацию вируса в организме, при этом снижая активность фиброгенеза.

При обосновании целесообразности проведения противовирусной терапии рекомендуется использовать критерии, разработанные ведущими гепатологическими клиниками мира: положительные результаты определения маркеров репликации вирусов; высокая биохимическая активность (повышение уровня активности АЛТ в 10 и больше раз) на протяжении 6 месяцев; отсутствие противопоказаний.

Общепринятыми дозами альфа-интерферона при лечении хронических гепатитов являются: хронический вирусный гепатит В, вызванный диким штаммом вируса (HBV DNA+, HBe Ag+) – 5-6 млн. МЕ/м² (не более 5-6 млн. МЕ на введение) 3 раза в неделю на протяжении 6 месяцев; хронический вирусный гепатит С – 3 млн. МЕ/м² (не более 3 млн. МЕ на введение) 3 раза в неделю на протяжении 12 месяцев.

Решая вопрос о противовирусной терапии у конкретного больного, необходимо учитывать факторы, предопределяющие его эффективность и способствующие благоприятному

результату терапии (так называемые предикторы эффективности):

- горизонтальный (в отличие от вертикального) путь передачи;

- небольшую продолжительность заболевания (до 3 лет);

- высокую исходную активность трансаминаз; - низкую вирусную нагрузку (по данным количественного определения ДНК ВГВ и РНК ВГС в ПЦР);

- «дикий» (HBeAg-позитивный) штамм ВГВ, - не «1» генотип ВГС; - женский пол; - отсутствие иммуносупрессии, тяжелых сопутствующих заболеваний и нарушений обмена (ожирения, сахарного диабета и др.) .

Абсолютными противопоказаниями являются: наличие признаков декомпенсированного цирроза печени, нервно-психических заболеваний, судорог, черепно-мозговых травм в настоящее время или в анамнезе, выраженная лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, СПИД. Относительные противопоказания: наличие у больного аутоиммунных заболеваний, тяжелые аллергические реакции в анамнезе, сердечная, почечная и легочная недостаточность, тяжелые формы сахарного диабета, заболевания щитовидной железы, возраст ребенка до 2 лет.

Эффективность терапии ХГВ значительно повышается при комбинированном применении альфа-интерферона с ламивудином. Последний показан не только для комбинированного лечения ХГВ, но и в виде монотерапии в тех случаях, когда интерферонотерапия не дает ожидаемого эффекта, при внепеченочных проявлениях , у детей в возрасте до 2 лет. Ламивудин назначается детям в дозе 3-4 мг/кг массы тела (не более 100 миллиграмм в сутки) 1 раз в день на протяжении 12-18 месяцев. Противопоказаниями к назначению ламивудина является нейтропения, анемия, почечная недостаточность, возраст ребенка до 3 месяцев .

Далеко не у всех детей противовирусная терапия достаточно эффективна, так, по данным российских ученых, у детей с ХГС после 6-ти месячного курса виферона (суточная доза составила 3 млн МЕ /м² площади тела ребенка) первичная ремиссия регистрировалась в 39% случаев, первичная биохимическая ремиссия – в 17% случаев, полная стабильная ремиссия

наблюдалась в 21% случаев , а стабильная биохимическая – в 50% случаев ; длительная полная ремиссия отмечалась в 25% случаев, длительная биохимическая ремиссия – в 37% случаев.

Эффективность лечения ХГС значительно повышается (до 60-80%) при комбинированном применении интерферонов с рибавирином. В США FDA рекомендует для лечения ХГС у детей в возрасте от 3 до 17 лет ИФН- α -2b в комбинации с рибавирином. Основанием для этого утверждения послужили результаты исследования, показавшие сопоставимую переносимость и эффективность ИФН и его комбинации с рибавирином. У детей, как и у взрослых, частота устойчивого вирусологического ответа зависит от генотипа вируса гепатита С. Так, при комбинированной терапии ХГС у детей устойчивый вирусологический ответ был получен при 1 генотипе в 38% случаев, при 2, 3 генотипах – в 82% случаев.

Все аналоги нуклеозидов конкурентно взаимодействуют с естественными трифосфатами за инкорпорацию в вирусную ДНК посредством ДНК-полимеразы, они прекращают удлинение цепочки ДНК и соответственно – вирусную репликацию. Однако никто из них не способен привести к клиренсу циркулярной ковалентно связанной ДНК. Клиренса этой формы ДНК можно добиться только посредством не прямой смерти самой инфицированной клетки. Комбинация высокой скорости репликации HBV с медленной смертью инфицированных гепатоцитов предполагает длительные курсы противовирусной терапии. До недавнего времени на фармацевтическом рынке были представлены препараты интерферонов для парентерального, интраназального и ректального применения. Препараты для парентерального применения наряду с лечебными эффектами способны вызывать характерные для альфа-2b-интерферонов гриппоподобные реакции — лихорадку (43–86 % случаев), головную боль, миалгию (40–60 %), слабость (20–60 %), тошноту (20–50 %), анорексию (13–53 %), диарею (8–19 %), анемию (15–32 %), лейкопению (18–68 %). Перечисленные побочные эффекты обычно не требуют отмены препарата, однако, развиваясь уже в первые дни введения интерферона, делают процедуру лечения менее комфортной, особенно при длительном применении. Принципиально отличается от всех уже существующих коммерческих интерферонов препарат

Липоферон. Он представляет собой липосомальную капсулу, в которую заключен рекомбинантный интерферон-альфа-2b. Благодаря наличию капсулы уменьшается токсичность действующего вещества, повышается его всасывание в желудочно-кишечном тракте, кроме того, липосомальная капсула, защищая препарат от разрушения протеазами, обеспечивает увеличение времени циркуляции препарата в крови в два раза. Проблема перспективы достижения устойчивого вирусологического ответа отражается в разработке все новых препаратов. Сегодня в мире проводится множество исследований препаратов для лечения вирусных гепатитов, в частности гепатита С. Некоторые препараты пока только на стадиях тестовых или доклинических испытаний. В действительности, один из тысячи препаратов будет допущен до клинических исследований, и только 1/5 получит разрешение FDA. Зарубежными исследователями приведены данные применения при лечении вирусных гепатитов современного иммуномодулятора, представителя группы аминокислотных ацилированных пептидов – тимозина $\alpha 1$ (задаксин). Иммуномодуляторы II класса (препараты тимуса) являются эффективными и перспективными при терапии хронических гепатитов, особенно HBV. Комбинированная терапия тимозином $\alpha 1$ и ламивудином HBeAg-негативных больных хроническим HBV через 6 месяцев обеспечивает элиминацию вируса в 100% случаев. Через 3 месяца после окончания лечения у 70% пациентов в крови не определяется ДНК HBV. После курсового лечения, длящегося 1 год, эффективность терапии составляет 40–73%. Обязательной компонентой комплексной терапии заболеваний печени, в частности хронических гепатитов различной этиологии занимают гепатопротекторы. К этой группе относятся довольно разные по своей структуре и механизму действия препараты. Общим в их механизме действия является способность уменьшать пероксидацию липидов свободными радикалами и оксидантами, тем самым замедляя повреждения мембран гепатоцитов и сохраняя целостность клеток. Гепатотропные средства улучшают течение обменных процессов в печени, повышают устойчивость гепатоцитов к воздействию негативных факторов окружающей среды различного происхождения, способствуют быстрому восстановлению

паренхимы печени и ее физиологических функций. Известно, что при всех заболеваниях этого органа повреждаются мембранные структуры, поэтому патогенетически обоснованным считается применение средств, оказывающих восстанавливающее действие на структуру и функции клеточных мембран, замедляющие деструкцию клеток. Такими определяющими синдромами являются цитолиз, холестаз, снижение синтетической функции печени (гепатопривный синдром), гиперазотемия, иммуновоспалительный синдром, портальная гипертензия и др. При этом учитывается не только сочетание биохимических или клинических симптомов, а синдромы, объединенные по этиологии, патогенезу, комбинирующие клинические, биохимические и морфологические признаки. Биохимические проявления цитолиза по своему диагностическому значению значительно выше клинических, но существенно уступают морфологическим. Суть этих проявлений заключается в том, что в крови повышается содержание тех веществ, которые синтезируются или депонируются в гепатоцитах. В норме содержание таких веществ в гепатоцитах значительно выше, чем в крови или желчи. При повреждении гепатоцитов, естественно, такие вещества поступают в кров, что является показанием к назначению гепатопротекторов. Так, биохимический механизм непосредственного защитного действия большинства гепатопротекторов еще полностью не выяснен, но известно, что их механизм и фармакодинамика являются интегральными и включают мембраностабилизирующий, антитоксический, противовоспалительный, желчегонный, противовирусный, антиоксидантный, иммуномодулирующий, гипоаммониемический и другие эффекты. Поэтому сегодня актуальным является не только поиск новых эффективных и безопасных гепатозащитных препаратов, но и дальнейшее экспериментальное, клиническое и сравнительное изучение особенностей фармакодинамики и интимных механизмов действия уже известных гепатопротекторов. Группа гепатопротекторов весьма гетерогенна и включает вещества различных химических групп с разнонаправленным воздействием на метаболические процессы. Кроме того, несмотря на многолетний клинический опыт и большое количество проведенных научных исследований, границы их применения до

сих пор не очерчены. Отношение к гепатопротекторам в медицинской среде варьирует от полного неприятия до рассмотрения в качестве базисных препаратов при любом заболевании печени. В настоящее время группа гепатозащитных препаратов, представленных на рынке Украины, состоит из следующих подгрупп: препараты растительного происхождения, в основном, содержащие биофлавоноиды расторопши, куркумы, бессмертника, артишока, дымянки, ольхи и др. (Карсил, Легалон, Силибор, Хофитол, Гепабене, Лив-52 и др.); препараты животного происхождения (Сирепар, Витогепат, Эрбисол и др.); препараты фосфатидилхолина и липосомальные (Эссенциале, Ливолин форте, Липин, Лиолив, Лецитин, Фосфоглив); препараты, содержащие аминокислоты (Гептрал, Гепамерц, Глутаргин, Орнитин, Бетаин Цитрат и др.); препараты синтетического происхождения (Антраль, Тиотриазолин, Тиоктаcid и др.); гомеопатические (Галстена, Хепель, Гепар композитум).

Широко используют препараты, содержащие аминокислоты и эссенциальные фосфолипиды, а также и синтетические гепатопротекторы. Тактика лечения детей с холестатическим вариантом ХВГ предусматривает применение препаратов, включающих желчные кислоты (УДХК) и аминокислоты (адеметионин, цитраргинин). На фоне гепатопротекторов назначают препараты, улучшающие обмен веществ, микроциркуляции и трофики гепатоцитов - рибоксин, токоферол, троксевазин, витамины группы В. С целью медикаментозной коррекции фиброгенеза печени и его профилактики детям с ХВГ в фазе репликации вируса, у которых есть противопоказания к проведению противовирусной терапии, обосновано применение урсодезоксихолевой кислоты (из расчета 10 мг / кг ежедневно в течение 3 месяцев), глутаргина и гепабене (после первого курса глутаргина) Такая схема способствует уменьшению клинических симптомов заболевания, цитолиза и проявлений мезенхимально-воспалительного синдрома. Лечение не влияет на репликацию вируса, однако является патогенетически обоснованным и после трехмесячного курса способствует повышению синтеза оксида азота и препятствует коллагенообразованию. Таким образом, при выборе тактики лечения детей с ХГ вирусной этиологии не до конца решенной остается проблема эффективности этиотропного

лечения – достижение устойчивого вирусологического ответа. Важно отметить, что коррекция схемы лечения возможна на всех этапах терапии и индивидуальна для каждого ребенка в зависимости от соотношения показателей эффективности лечения и его переносимости. Большим достижением на данном этапе можно считать принятие Государственной целевой социальной программы по профилактике, диагностике и лечению вирусных гепатитов на период до 2016 года, которая направлена на обеспечение масштабной первичной профилактики распространения вирусных гепатитов среди населения, прежде всего среди молодежи, усиление профилактических мероприятий среди представителей групп риска; привлечение к реализации программы профилактики вирусных гепатитов медицинских и социальных работников, работников органов государственной власти, органов местного самоуправления, работодателей, профессиональных союзов, представителей бизнеса; совершенствование эпидемиологического надзора и регистрации больных хроническими гепатитами В и С, создание реестров больных в каждом регионе Украины.

ВЛИЯНИЕ ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ И ТЕЧЕНИЕ РЕККУРЕНТНЫХ ОБСТРУКТИВНЫХ БРОНХИТОВ У ДЕТЕЙ.

Е.И.Юлиш., С.И.Вакуленко

Донецкий национальный медицинский университет им. М.
Горького

По мнению С.К.В. Вирсбитцки, Е.Г. Баллке с соавт. развитие аллергического поражения дыхательных путей в детском возрасте проходит через более или менее продолжительный период «инфекционнообусловленного рецидивирования бронхита», предшествующего аллергическому процессу. Переход от инфекционно-аллергического к аллергическому процессу чаще наблюдается у детей с наследственной предрасположенностью (как правило, с атопией) в любом возрастном периоде. Реккурентные формы обструктивного бронхита у детей раннего возраста, как состояние, нередко предшествующее бронхиальной астме, являются одной из актуальных проблем детской пульмонологии и аллергологии. Большинство авторов признает, что по своей этиологической, патогенетической и клинической сущности реккурентный обструктивный бронхит (РОБ) определяет фон к развитию бронхиальной астмы, что дает основание рассматривать детей с РОБ как группу угрожаемых по этому заболеванию. Иногда повторные эпизоды обструкции связаны с хронической аспирацией пищи. У части детей реккурентный обструктивный бронхит является дебютом бронхиальной астмы (группы риска: дети с признаками аллергии в личном или семейном анамнезе, а также с 3 и более эпизодами обструкции). Многие авторы, изучавшие течение бронхиальной астмы у детей, отмечают, что у подавляющего большинства (65-90%) заболеванию предшествуют повторные ОРВИ, причем в 60-70% случаев протекающие с бронхообструкцией. В ходе исследований, проведенных А.И. Сукачевой и Н.П. Алексеевой (2000 год), установлено, что рецидивирующие заболевания органов дыхания с обратимой обструкцией бронхов (рекурентный обструктивный бронхит) у детей относятся к ранним диагностическим критериям бронхиальной астмы легкого течения.

Современные представления об этиопатогенезе обструктивного бронхита у детей. Острый обструктивный бронхит (ООБ) - острое воспалительное заболевание бронхов, протекающее с синдромом бронхиальной обструкции. Бронхообструктивный синдром (БОС) - патофизиологическое понятие, характеризующее нарушение бронхиальной проходимости при очень широком круге острых и хронических заболеваний. Приминительно к ООБ, основной этиологический фактор, определяющий нарушение бронхиальной проходимости - инфекции, хотя и не всегда можно по данным клинической картины исключить его другой, в т.ч. аллергический генез. Заболевания органов дыхания являются одной из наиболее важных проблем в педиатрии, поскольку до настоящего времени они занимают первое место в структуре детской заболеваемости и составляют, по данным официальной статистики, 50-73%. Высокий уровень распространенности острых респираторных инфекций среди детей - важная социальная проблема, решение которой является одной из основных задач в педиатрии.

Известно, что дети, часто болеющие острыми респираторными инфекционными заболеваниями, составляют группы риска по развитию острых бронхитов, бронхиолитов, формированию рецидивирующих бронхитов, включая обструктивные формы, бронхиальной астмы и другой хронической бронхолегочной патологии. Самой распространенной формой поражений дыхательных путей, особенно среди детей в возрасте 1-3 лет, являются бронхиты, заболеваемость которыми, по данным ряда авторов, в популяции колеблется от 15 % до 50 %. Частота их существенно повышается до 50-90% у детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями, особенно в экологически неблагоприятных регионах. При этом у преобладающего большинства из этой категории детей наблюдается обструктивный синдром. По современным данным обструктивный бронхит встречается с частотой 75-200 на 1000 детей раннего возраста и в 50% случаев является дебютом бронхиальной астмы. На первом году жизни заболеваемость ими составляет 75, а у детей до 3 лет - 200 на 1000. В отдельных регионах России суммарная распространенность всех обструктивных заболеваний легких составляет 12,2 на 1000 детей, а у детей, госпитализированных с

ОРВИ синдром бронхиальной обструкции определяется в 5-40 %. Бронхообструктивный синдром чаще наблюдается у детей раннего возраста (20,1%). При этом более чем у половины детей (57,5%) эпизоды обструкции повторяются 2 и более раз. В связи с высокой распространенностью бронхитов, сопровождающихся обструктивным синдромом, в 1995 г. при пересмотре классификации заболеваний органов дыхания у детей обструктивные бронхиты были выделены в отдельную нозологическую форму. Результаты эпидемиологических исследований респираторной заболеваемости детей свидетельствуют о поздней диагностике обструктивных, в т.ч. рецидивирующих бронхитов, что является причиной несвоевременной терапии и ухудшения прогноза заболевания. Этому способствует и несовершенство статистического учета бронхолегочных заболеваний, в частности, бронхитов. Больные этой категории часто не состоят на диспансерном учете и активно не наблюдаются. По данным различных авторов, примерно 20-25% бронхитов у детей протекают как ООБ, что существенно выше, чем у взрослых. Особенно велика частота ООБ, как осложнение ОРВИ наблюдается у детей раннего возраста. Это обусловлено тем, что в первые полтора года жизни 80% всей поверхности легких приходится на мелкие бронхи (диаметром менее 2 мм), тогда как у ребенка 6 лет - уже 20%. У взрослых лишь 20% сопротивления в дыхательных путях приходится на бронхи малого калибра. Данный показатель у детей первых месяцев жизни составляет 75%, снижаясь к 3 годам до 50%. Согласно правилу Пуазеля резистентность воздухоносных путей обратно пропорциональна их радиусу в 4-й степени. При этом обструктивный синдром тем более вероятен, чем дистальнее поражение бронхов (Н.П. Шабалов, 2006г.).

По данным Н.П.Шабалова ООБ могут вызывать различные респираторные вирусы, микоплазмы, хламидии, но у детей раннего возраста особенно часто - респираторно-синцитиальный вирус, цитомегаловирус, вирус парагриппа 3-го типа, аденовирус. Возбудитель орнитоза, *C.psittaci*, считается одной из причин хронических заболеваний легких, протекающих с нарушением бронхиальной проходимости. Респираторные инфекции оказывают мощное сенсibiliзирующее воздействие на организм, проявляющееся как в повышении проницаемости

поврежденной слизистой оболочки дыхательных путей для различных аэроаллергенов, так и в связи с антигенными свойствами самих вирусов и иммунологической перестройкой макроорганизма в ходе инфекционного процесса. Предрасполагающими факторами развития бронхообструкции у детей раннего возраста, наряду с анатомо-физиологическими особенностями, являются пассивное курение, условия, при которых ребенок дышит "загрязненным воздухом", фетальный алкогольный синдром, задержка внутриутробного развития, экссудативно-аллергическая и лимфатико-гипопластическая аномалии конституции, атопический диатез. Большинство исследователей признается влияние факторов преморбидного фона на развитие бронхообструкции. Это - токсикозы беременных, осложненные роды, гипоксия в родах, недоношенность, отягощенный аллергологический анамнез, гиперреактивность бронхов, рахит, дистрофия, гиперплазия тимуса, перинатальная энцефалопатия, раннее искусственное вскармливание, перенесенные респираторные заболевания в возрасте 6-12 месяцев. Нередко формирование атопического фенотипа происходит уже в антенатальном периоде, при этом IgE-опосредуемые антигенспецифические реакции могут возникать внутриутробно. В их развитии важную роль играет иммунологическое взаимодействие между матерью, плацентой и плодом. Преобладание Th2-цитокинов имеет место на границе раздела матери и плода, что имеет определяющее значение для нормального течения беременности. Преобладание Th2-клеточного иммунного ответа во время беременности, опосредуемое половыми гормонами матери, в период беременности защищает эмбрион от материнского Th1-ответа, предупреждая его отторжение. У новорожденных «неатопиков» реактивность Th2-типа снижается, при этом не происходит формирование атопического заболевания. Преобладание Th2-ответа в постнатальном периоде сохраняется у детей, у которых в последующем происходит развитие аллергических заболеваний. Среди факторов окружающей среды, которые могут приводить к развитию обструктивного синдрома, особо важное значение придается пассивному курению в семье. Под влиянием табачного дыма происходит гипертрофия бронхиальных слизистых желез, нарушается мукоцилеарный клиренс, замедляется продвижение

слизи. Пассивное курение способствует деструкции эпителия бронхов. Табачный дым является ингибитором хемотаксиса нейтрофилов. При длительном воздействии табачный дым оказывает влияние на иммунную систему, снижает активность Т-лимфоцитов, угнетает синтез антител основных классов, стимулирует синтез иммуноглобулина Е, повышает активность блуждающего нерва.

Особенно ранимыми в этом плане считаются дети первого года жизни. Определенное влияние оказывает и алкоголизм родителей. Доказано, что алкоголь уменьшает скорость выведения патогенных микробов, вызывает атонию бронхов, тормозит развитие защитной воспалительной реакции.

Комитет экспертов ВОЗ определил обструкцию дыхательных путей как сужение или окклюзию дыхательных путей; она может быть результатом скопления материала в просвете, утолщения стенки, сокращения бронхиальных мышц, уменьшения силы ретракции легкого, разрушения дыхательных путей без соответствующей потери альвеолярной ткани и (или) компрессии дыхательных путей. Для детей раннего возраста характерны податливость хрящей бронхиального тракта, недостаточная регидность костной структуры грудной клетки, свободно реагирующей втяжением уступчивых мест на повышение сопротивления в воздухоносных путях, а также особенности положения и строения диафрагмы. Значительно отягощать течение бронхообструкции у детей могут структурные особенности бронхиальной стенки, такие как большое количество бокаловидных клеток, выделяющих слизь и повышенная вязкость бронхиального секрета, связанная с высоким уровнем сиаловой кислоты. Отек слизистой оболочки бронхов и гиперсекреция слизи как следствие воспаления - безусловно ведущие механизмы нарушения бронхиальной проходимости при ООБ, однако они далеко не исчерпывают все возможные варианты генеза синдрома бронхиальной обструкции. Ухудшение проходимости бронхов, кроме того, может быть связано с нарушением мукоцилеарного клиренса (мукоцилеарная недостаточность), а отсюда - нарушение эвакуации слизи из дыхательных путей; отеком; воспалительной инфильтрацией; дистонией; гиперкринией; дискринией; дефектами местного и секреторного иммунитета; дефектами макрофагальной системы;

гиперреактивностью бронхов, когда обструкция развивается на воздействия, не вызывающие такой реакции у здоровых лиц; гипертрофией мышечной ткани; гиперплазией и метаплазией слизистой оболочки. Отеки и гиперплазия слизистой оболочки дыхательного тракта также являются одной из причин обструкции дыхательного тракта. Развитые лимфатическая и кровеносная системы респираторного тракта ребенка обеспечивают ему многие физиологические функции. Однако в условиях патологии характерным для отека является утолщение всех слоев бронхиальной стенки – подслизистого и слизистого слоя, базальной мембраны, что ведет к нарушению бронхиальной проходимости. При рекуррентном обструктивном бронхите нарушается структура эпителия, отмечается его гиперплазия и плоскоклеточная метаплазия. У детей раннего возраста нередко можно наблюдать сдавление, обтурацию и деформацию бронхов. Предрасполагают к этому, прежде всего, анатомо-физиологические особенности бронхиального дерева. Так, например, относительно узкий и длинный среднедолевой бронх легкого сдавливается увеличенными лимфатическими узлами корня легкого. Определенное значение имеет обтурация бронхов слизью, инородными телами и др. Ранний детский возраст характеризуется также несовершенством иммунологических механизмов: значительно снижено образование интерферонов в верхних дыхательных путях, сывороточного иммуноглобулина А (к концу первого года жизни его уровень составляет 28% от уровня взрослых), секреторного иммуноглобулина А (максимальные значения определяются лишь к 10-11 годам), снижена также функциональная активность Т-системы иммунитета. Несомненное влияние на функциональные нарушения органов дыхания у маленького ребенка оказывают и такие факторы, как более длительный сон, частый плач, преимущественное пребывание на спине в первые месяцы жизни. Дистония (нарушение мышечного тонуса бронхов) может развиваться по гипертоническому (бронхоспазм) или гипотоническому (бронходилатация) типу. Бронхоспазм возникает как в условиях патологии, так и при нормальной жизнедеятельности организма ребенка. В условиях нормы – это защитная реакция организма, направленная на осуществление многих физиологических процессов: эвакуация бронхиального

секрета, кашлевой рефлекс, выделение слизи из бокаловидных клеток и др. Рядом с понятием бронхоспазм стоит понятие гиперреактивность бронхов. Впервые эта важнейшая характеристика обструктивного бронхита и бронхиальной астмы как самостоятельный термин появилась в работах R. Tiffenau в 1959г. В основе гиперреактивности лежит дисбаланс между чувствительностью рецепторного аппарата симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы, смещенный в сторону превалирования последнего (парасимпатического). Подобный механизм наблюдается в 94-97% случаев гиперреактивности бронхов. Наряду с этим у части больных склонность к бронхоспазму может быть обусловлена высокой степенью чувствительности гистаминовых рецепторов. Гиперреактивность может быть первичного (наследственного) или вторичного (приобретенного) происхождения. Первичная гиперреактивность бронхов является одним из фоновых состояний в развитии бронхиальной обструкции у детей раннего возраста, однако проявляется она лишь при повторном или длительном воздействии различных факторов: пассивное курение, вирусные инфекции, холодовой раздражитель, аэрополлютанты и т.д. Первичную гиперреактивность бронхов можно предполагать при раннем развитии клиники бронхоспазма (в течение первого полугодия жизни), а подтвердить проведением бронхопровокационной пробы с ацетилхолином (медиатором парасимпатической нервной системы) у родителей. Вирусные инфекции, физические и химические агенты, переохлаждение, физическое напряжение и барометрические колебания принадлежат к числу факторов, способных вызывать формирование неспецифической (вторичной) гиперреактивности бронхиального тракта. В основе ее при ОРВИ лежат многочисленные изменения, но основная роль принадлежит деструкции бронхиального эпителия с последующим развитием повышенной чувствительности ирритативных рецепторов.

Однако следует отметить, что формирование гиперреактивности происходит далеко не у всех больных вирусными заболеваниями и поэтому предполагается сугубо наследственный характер этого феномена. Склонность к развитию бронхоспазма может также способствовать измененная

реактивность клеток-мишеней («состояние нестабильности мембраны тучных клеток»). Этот феномен может быть сформирован под влиянием инфекционных агентов, веществ гистаминолибераторов, холодового раздражителя или наследственно обусловлен. В результате происходит выброс биологически активных веществ без предшествующей иммунологической фазы (псевдоаллергическая реакция).

Дети раннего возраста, несмотря на слабое развитие гладкомышечной системы бронхов, могут давать типичный, клинически выраженный бронхоспазм. В патологических условиях может иметь место гипертрофия мышечной ткани бронхов, гиперплазия слизистой, которые в последующем способствуют развитию рецидивирующего бронхоспазма.

Дистония по гипотоническому типу может возникнуть в результате длительного течения бронхита или нагноительного процесса, также при выраженной системной гипотонии. Нарушение бронхиальной секреции (дискриния и гиперкриния) нередко является одной из причин бронхиальной обструкции. Деятельность слизистых и серозных желез регулируется парасимпатической нервной системой, ацетилхолин стимулирует их деятельность. Слизь, покрывающая эпителий дыхательных путей, осуществляет функцию защиты бронхиального дерева от повреждающих агентов. Секреция слизи осуществляется железами трахеи и бронхов. В состав секрета входит целый ряд бактерицидных веществ: интерферон, трансферрин, сурфактант, иммуноглобулины. Кроме того, в него входят экссудат и транссудат плазмы, продукты дегенерации клеток и микроорганизмов, протеиды, липиды, углеводы, ДНК. В течение суток у здорового человека выделяется около 100 мл слизи, которую он заглатывает. С трахеобронхиальным секретом осуществляется выделение из респираторного тракта ингалированных частиц, продуктов обмена, бактерий и вирусов. Все это обеспечивает защиту дыхательных путей от различных повреждающих факторов. В патологических условиях наблюдаются значительные количественные и качественные изменения трахеобронхиального секрета. Так, любое неблагоприятное воздействие на органы дыхания, в большинстве случаев, вызывает увеличение количества секрета и повышение его вязкости. Такая реакция носит защитный характер и имеет

целью оградить тонкий покров цилиарного эпителия, пресечь доступ повреждающего агента в более глубокие отделы бронхиального дерева и вывести его из организма.

Определенное значение имеет продолжительность экспозиции повреждающего фактора. Так, если действие его было кратковременным, то гиперсекреция может носить обратимый характер. Если же экспозиция была продолжительной или воздействие повреждающего фактора было большой силы, то повышенная активность секретирующей системы закрепляется и в дальнейшем не снижается до нормы. Процесс слизиобразования в основном связан с функцией бокаловидных клеток, число и размеры которых при этом значительно возрастают. При патологических состояниях может происходить трансформация некоторых клеток в бокаловидные, что также усиливает слизиобразование. При этом физиологические способы выведения трахеобронхиального секрета становятся недостаточными, что приводит к обструкции дыхательных путей скапливающейся слизью и развитию воспалительного процесса. Возникновение большого слоя секрета поверх эпителиальных клеток в резкой степени затрудняет осуществление защитной функции респираторного тракта, выполняемых аппаратом ресничных клеток (мукоцилеарный клиренс). Повреждение мерцательного эпителия может быть вызвано вирусами, бактериями, грибами. Так, поражение вирусами гриппа вызывает тотальное слущивание бронхиального эпителия, вплоть до базальной мембраны, что приводит к образованию «лысых пятен», часто значительных по площади. Образующиеся при этом перерывы в эскалаторной лестнице способствуют появлению очагов мукостаза, «слизистых пробок». Воспалительная инфильтрация является важным фактором механической обструкции. Воспаление может быть вызвано аллергическими, токсическими, физическими и нейрогенными воздействиями. Активное участие в воспалительных реакциях принимают эозинофилы, макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты, выделяющих биологически активные вещества, в частности фактор агрегации тромбоцитов, индуцирующий агрегацию тромбоцитов, выделение серотонина, гистамина. Развитие бронхоспазма при этом сопровождается нарушением микроциркуляции, повышением проницаемости сосудов,

сосудистым выходом плазмы, усилением продукции IgE. Развивающиеся патологические изменения вызывают гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов. Воспалительная клеточная инфильтрация эозинофилами и нейтрофилами с последующим привлечением мононуклеаров часто бывает опосредована дегрануляцией тучных клеток, развивающейся через несколько часов после выделения биологически активных веществ. Несомненно участие нервной системы в развитии воспаления. При повреждении эпителия бронхов становятся доступными чувствительные нервные окончания, при раздражении которых происходит выделение нейропептидов – медиаторов нехолин- и неадренергической нервной системы, играющих важную роль в развитии нейрогенного воспаления в бронхах. При этом, именно воспаление является основной причиной формирования бронхиальной гиперреактивности. Гиперреактивность бронхов развивается независимо от того какая причина вызвала воспаление бронхов. Воспалительная инфильтрация является обратимым процессом. Дефекты местного и системного иммунитета также могут лежать в основе развития рецидивов обструктивного бронхита у детей, хотя бронхообструкция и не является строго специфичной для иммунодефицитных состояний. При иммунодефицитном состоянии по В-системе иммунитета, при нарушении фагоцитарной функции нейтрофилов и макрофагов и дефиците секреторных иммуноглобулинов генез бронхиальной обструкции обусловлен эндобронхитом, развитием дискинезии и дискринии бронхиального дерева. Обычно обострение рекуррентного обструктивного бронхита наступает на фоне ОРВИ. Частые повторные ОРВИ или тяжелая однократно перенесенная инфекция (коклюш, микоплазменная, аденовирусная инфекция) приводят к патологической дискринии, гиперкринии, метаплазии эпителия, гнойному эндобронхиту и воспалительному процессу, что способствует персистенции инфекционных факторов и поддержанию длительного катарального и обструктивного синдрома в легких .

Рецидивирующая бронхообструкция как фактор риска развития БА у детей. Бронхиальная астма в настоящее время одна из наиболее актуальных и широко обсуждаемых проблем

клинической медицины. Распространенность ее увеличилась в последние десятилетия более чем в 10 раз; только за период с 1990 по 1997 г. отмечен рост частоты этого заболевания у детей на 40%. При этом астма <помолодела>, начало заболевания сместилось в более ранний возраст, сегодня его нередко диагностируют у детей даже первых месяцев жизни. Наряду с распространенностью растут показатели числа госпитализаций и летальности при этом заболевании не только у взрослых, но и у детей. В целом бронхиальной астмой страдает от 5 до 10% детского населения, две трети из которого заболевают в первые 3 года жизни.

Диагностика астмы в раннем возрасте является сложной задачей, поскольку эпизоды свистящих хрипов и кашель - наиболее частые симптомы при различных заболеваниях органов дыхания у детей первых лет жизни. Являясь достаточно распространенным патологическим состоянием во всех возрастных группах, бронхообструктивный синдром в раннем возрасте регистрируется у 10-30% детей, т. е. хотя бы один раз в жизни бронхоспазм и бронхообструкция возникает у каждого 4-го ребенка до 3 лет. Это обусловлено прежде всего анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания, в силу которых воспалительный отек и гиперсекреция легко блокируют узкие дыхательные пути. Чем моложе ребенок, тем выше вероятность того, что повторяющиеся эпизоды свистящих хрипов астмой не являются. Повторный бронхообструктивный синдром в раннем возрасте развивается при многочисленных врожденных и приобретенных состояниях. Существование такого широкого спектра заболеваний уже само по себе затрудняет установления диагноза астмы. Диагностика осложняется еще и тем, что большинство указанных заболеваний впервые проявляют себя на фоне респираторных инфекций. А бронхиальная астма у детей раннего возраста, как правило, также дебютирует на фоне ОРВИ в форме обструктивного бронхита. В этой ситуации практически очень трудно различить, развивается ли бронхообструктивный синдром на основе врожденных дефектов респираторного тракта, или инфекционного воспаления относительно узких дыхательных путей, или является манифестацией ранней бронхиальной астмы. Вместе с тем установление диагноза астмы имеет важные

клинические последствия и подразумевает рекомендованный протокол терапии. В общей структуре рецидивирующего бронхообструктивного синдрома доля врожденных и приобретенных анатомо-физиологических нарушений бронхолегочной системы невелика - около 5%. В практической деятельности обычно приходится дифференцировать бронхиальную астму и обструктивный бронхит на фоне острой респираторной инфекции. В настоящее время диагноз <бронхиальная астма> подразумевает наличие хронического аллергического воспаления, гиперреактивности дыхательных путей, эпизодов обратимой бронхиальной обструкции. При обструктивном бронхите также могут иметь место и атопия, и гиперреактивность бронхов, и рецидивы бронхообструкции при последующих ОРВИ, поэтому дифференцировать астму от обструктивного бронхита очень сложно. Анализ данных литературы свидетельствует, что к пубертатному периоду жизни бронхиальной астмой страдают около 10-50% детей с повторными обструктивными бронхитами в раннем детстве. Единого взгляда у различных исследователей нет в отношении не только прогноза развития астмы, но и подходов к ее диагностике в раннем возрасте. Как считают D.Pauwels, P. Shashalt (1986), на практике нет и, по-видимому, не может быть общего согласия в вопросе, где кончается <бронхит> и начинается <астма> - цитата Резник И.Б.

Роль герпесвирусов, хламидий и микоплазм в развитии хронических заболеваний. Инфекционные агенты, особенно, длительно персистирующие, действуя через неспецифические механизмы, и у лиц без предрасположенности к аллергии, ранее здоровых создают в респираторном тракте условия для формирования гиперреактивности бронхов, ее закрепления и развития хронических обструктивных болезней легких. К наиболее распространенным инфекциям этого типа относятся герпесвирусы – цитомегаловирусы, простого герпеса 1, 2, Эпштейн-Барра и др. Герпесвирусная инфекция может проявляться в разных формах: пожизненная латентная персистенция, рецидивы, формирование иммунодефицитов, соматической иммунозависимой патологии, хронического воспаления, опухолевых процессов [8]. Следует подчеркнуть, что

герпесвирусные инфекции лучше всего характеризуются одним образным выражением: «однажды инфицирован – инфицирован на всю жизнь». Герпетическая инфекция является одной из наиболее распространенных в мире, что обусловлено высокой восприимчивостью человека к вирусам простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ 1 и 2). Контакт с этой инфекцией происходит у большинства людей, что подтверждается обнаружением антител к ВПГ 1 и 2 у 80–90% взрослого населения. Это обусловлено разнообразием путей передачи и способностью вируса к пожизненному персистированию в клетках нервной ткани. У здорового человека размножение (репликация) вируса находится под многоуровневым контролем иммунной системы [20]. В то же время известно, что ВПГ 1 и 2 могут вызывать различные клинические формы заболевания, которые возникают, как правило, на фоне дисфункции иммунной системы. Вирус простого герпеса относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *L–Herpesviridae*, виду ВПГ. При изучении большого количества штаммов вируса были выделены две основные антигенные группы инфекции – типы ВПГ 1 и ВПГ 2, несколько различающиеся вирулентностью и патогенностью [1]. Инфицирование одним типом ВПГ не исключает возможности перекрестного заражения другим типом возбудителя (по данным Clayton E., 1988, антитела к обоим вирусным серотипам ВПГ выявляются у 30% обследованных). Нуклеокапсид и наружная оболочка вируса несут ряд рецепторов, благодаря которым ВПГ обладает пантропизмом, т.е. способностью присоединяться к клеткам кожи, слизистых оболочек, центральной и периферической нервной системы, печени, эндотелию сосудов, клеткам крови – Т-лимфоцитам, тромбоцитам, эритроцитам [Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Щепеткова И.Н., Зуйков И.А., 2004]. Вирусные инфекции, в том числе ВПГ, нередко сопровождаются существенными нарушениями регуляции иммунного ответа системой интерлейкинов (ИЛ). Эти нарушения могут быть связаны как со снижением продукции ИЛ (в том числе ИЛ–1 и/или ИЛ–2), так и с изменением реакции клеток–мишеней на синтезируемые ИЛ. ИЛ–1, помимо инициации иммунного ответа и стимуляции Т-лимфоцитов, регулирует высвобождение белков острой фазы воспаления (металлопротеиды – церулоплазмин, трансферрин и

лактоферрин). При герпетической инфекции нарушается выработка нейтрофилами периферической крови катионных белков, также участвующих в противовирусной защите. Так, низкомолекулярные катионные белки-дифенсины подавляют репродукцию ВПГ, действуя на оболочку вируса и лишая его способности к проникновению в клетки. Как правило, острая фаза ВПГ-инфекции сопровождается падением суммарного содержания катионных белков. Фаза затухания инфекционного процесса сопровождается повышением их количества. Важным фактом является то, что хроническая, часто рецидивирующая ВПГ-инфекция может способствовать развитию аутоиммунных состояний (антифосфолипидный синдром, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунные васкулиты и др.). Кроме того, при интеграции ВПГ в генетический аппарат клеток возможна неопластическая трансформация клеток. Как уже упоминалось выше, в патогенезе рецидивирующей ВПГ-инфекции ведущую роль играют нарушения в системе иммунитета, которые при ВПГ носят неоднородный характер и требуют дифференцированного подхода к их коррекции. Цитомегаловирусная инфекция занимает одно из первых мест в исследованиях инфекций TORH-комплекса. Цитомегаловирусом (ЦМВ) инфицируется до 2% новорожденных и 45-60% детей в первый год жизни. Необходимо учитывать, что на каждого ребенка, который имеет признаки ЦМВ инфекции, приходится по меньшей мере 10 инфицированных детей, которые на начальных этапах могут не иметь тех клинических проявлений, на которые опирается диагноз цитомегалии. Именно у этой группы детей в будущем могут обнаружиться поражения различных органов и систем. К тому же, по данным ВОЗ, выявление антител к ЦМВ среди различных групп населения в мире, в зависимости от социально-экономического положения, составляет от 40 до 100% . Для цитомегаловирусов характерна способность персистировать в организме с нерегулярной продукцией вирусных частиц и обострениями хронической инфекции. Цитомегаловирус обладает особой способностью к резкому подавлению клеточного иммунитета. ЦМВ имеет тропность к Т-лимфоцитам, вызывая их значительное повреждение, уступая по разрушающему эффекту только вирусу иммунодефицита человека. Важнейшими свойствами цитомегаловируса являются:

- длительная, возможно на протяжении всей жизни, персистенция в организме инфицированного человека;
- рецидивы размножения вируса с обострением хронически текущего процесса;
- резко выраженный иммуносупрессивный процесс с подавлением клеточного звена иммунитета и формированием аутоиммунных заболеваний;
- активация сопутствующих инфекций;
- индуцирование опухолей.

Активация персистирующей ЦМВ инфекции на фоне стрессовых ситуаций, вторичных инфекций, травмы и т.д. усугубляет, усложняет и пролонгирует их течение. ЦМВ обладает тропностью к Т-лимфоцитам, вызывая их повреждение. Кроме того, персистенция инфекции с ее иммуносупрессивным воздействием определяет вторичное снижение неспецифических факторов защиты с формированием состояний у детей со склонностью к частым и длительным заболеваниям повышенного предрасположения к другим вирусно-бактериальным инфекциям. Тем более, что у детей раннего возраста процессы развития и созревания иммунной системы находятся в состоянии функционального напряжения и легко могут нарушаться под действием различных средовых факторов. Это создает предпосылки для развития различных вторичных иммунодефицитных состояний, что в свою очередь может привести к реактивации латентно протекающей до этого времени внутриутробной (анте- или интранатальной) ЦМВИ (период латенции ЦМВ сменяется фазой активной репликации вируса).

Следует отметить, что ЦМВ вызывает существенные нарушения регуляции иммунного ответа, в основе которых лежат повреждения системы интерлейкинов. Как правило, подавляется способность инфицированных иммунокомпетентных клеток синтезировать интерлейкины за счет избыточной продукции простогландинов, а также изменяются реакции клеток-мишеней на ИЛ-1 и ИЛ-2. развивается вирусиндуцированная иммуносупрессия с резким угнетением функции естественных киллеров.

Таким образом, патологические изменения при ЦМВИ могут иметь различную степень выраженности и носить локальный или диффузный характер. При этом выраженность и глубина

воспалительных изменений при ЦМВИ зависят, в первую очередь, от функционального состояния иммунной системы заболевшего. В случаях, когда ЦМВИ протекает в условиях неадекватного иммунного ответа (у иммунодефицитных пациентов, плодов, новорожденных и детей с нарушением системы адаптации), возможно возникновение генерализованных поражений с развитием интерстициального воспаления, васкулитов, острых дистрофических изменений и лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрации в органах и тканях – легких, сердце, почках, печени и т.д..

Для персистирующего течения ЦМВИ нередко характерны поражение органов дыхания - интерстициальная затяжная пневмония, обструктивный бронхит. При вовлечении в процесс мелких бронхов и бронхиол развивается перибронхит, при переходе в хроническую стадию – фиброз и пневмосклероз. Именно у данной категории детей чаще отмечаются аллергические состояния. Часто ЦМВИ протекает в ассоциации с другими болезнями вирусной или бактериальной этиологии. Цитомегаловирус выделяется у 30% больных детей, поступающих в стационар с диагнозом ОРВИ, у этих детей заболевание протекает в более тяжелой форме. Развитие иммунного дисбаланса при персистирующем течении инфекций определяет в последующем синдром часто и длительно болеющего ребенка, формирование различного рода хронической патологии. Вирус Эпштейн – Барра назван в честь ученых Мишеля Эпштейна и Эвелины Барр, выделивших в 1964 г. вирус из опухоли (лимфомы) Беркитта. Вирус Эпштейна-Барр относится к семейству герпесвирусов, подсемейство γ -герпесвирусов - вирус герпеса человека IV типа. При инфицировании вирус проникает в эпителий ротоглотки и слюнных желез человека и вызывает активную инфекцию с лизисом клеток и высвобождением вирусных частиц, в результате чего вирус обнаруживается в слюне. Кроме того, он может проникать в В-лимфоциты и эпителий носоглотки и вызывать латентную инфекцию. Вирус Эпштейна - Барр можно обнаружить в оральных секретах здоровых, но латентно инфицированных людей. Вирус тропен к В-лимфоцитам. Проникнув в лимфоциты, вирус Эпштейна - Барр может вызывать их трансформацию, в результате которой образуются

способные к неограниченной пролиферации клоны атипичных лимфоцитов, содержащие кольцевую вирусную ДНК в виде плазмиды. В настоящее время установлено, что важную роль в формировании герпесвирусной инфицированности играет нарушение регуляции иммунного ответа Т-хелперами 1-го и 2-го типов (Th1, Th2) [16]. Известно, что Th1 секретируют интерферон- γ (ИФН- γ) и направляют иммунный ответ по клеточному типу. Th2 выделяют ИЛ-4, который стимулирует выработку иммуноглобулинов, прежде всего IgE.

У детей с герпесвирусной инфекцией зарегистрировано нарушение функциональной активности Th1. О недостаточности иммунного ответа по клеточному типу свидетельствует уменьшение общего пула Т-клеток (CD3), количества лимфоцитов с рецепторами к ИЛ-2 (CD25) и NK-клеток (CD16). Содержание цитотоксических CD8-лимфоцитов у детей, инфицированных герпесвирусами, повышено. Однако сохранение маркеров репликации этих вирусов у данной категории пациентов на протяжении длительного времени свидетельствует о нарушении элиминации вируса факторами клеточного иммунного ответа, прежде всего специфическими CD8-лимфоцитами. С другой стороны, при герпесвирусной инфекции повышена функциональная активность Th2, что документировано увеличением содержания ИЛ-4. О влиянии хламидийной инфекции на развитие бронхолегочной патологии указывается в многочисленных публикациях. Хламидии - облигатные внутриклеточные паразиты, по таксономическому положению составляют семейство Chlamydiaceae. Это мелкие грамотрицательные кокковидные бактерии, способные размножаться внутриклеточно, что сближает их с вирусами. Они имеют все основные признаки бактерий: содержат два типа нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), рибосомы, муравовую кислоту, размножаются бинарным делением и чувствительны к некоторым антибиотикам. Эти микроорганизмы отличаются от других уникальным жизненным циклом, который включает в себя последовательную смену двух высокоспециализированных форм, адаптированных для внутри- и внеклеточного существования. Внеклеточные формы - инфекционные метаболически неактивные элементарные тельца (ЭТ) -

прикрепляются к чувствительным клеткам и поглощаются ими с формированием внутриклеточной вакуоли. ЭТ реорганизуются в метаболически активные инфекционные внутриклеточные формы – ретикулярные тельца (РТ), проходя стадию промежуточных телец через 6-8 часов после инфицирования клетки хозяина. РТ делятся бинарно внутри образующейся эндосомы, которая представляет собой микроколонию и выявляется при микроскопии как хламидийное включение. РТ используют субстраты клетки-хозяина для синтеза РНК и белков, но не способны синтезировать энергетические субстраты (АТФ, ГТФ), являясь «энергетическими паразитами». Особенности клинических проявлений хламидиозов обуславливают сложность как в диагностике, так и в терапии состояний, вызываемых этими микроорганизмами: 1) заболевания, вызванные ими, часто имеют «атипичную» или стертую клиническую картину, в связи с чем не всегда обращают на себя достаточное внимание; 2) хламидии не чувствительны к большинству антибиотиков; 3) заболевания хламидийной этиологии склонны к рецидивированию вследствие персистенции возбудителя и образования L-форм бактерий; 4) хламидии могут длительно находиться в относительном равновесии с иммунной системой инфицированного макроорганизма и, соответственно, в этот период времени не проявляться клинически. В литературе проблема персистирующей хламидийной инфекции, подразумевающей длительное сохранение хламидий без выраженного роста и размножения в состоянии равновесия с клеткой-хозяином, стала широко обсуждаться в начале 90-х годов в связи с исследованиями морфологии и иммунопатологии взаимодействий хламидий и организма-хозяина. Иммунный ответ при хламидийной инфекции носит преимущественно Т1-хелперный характер и ему принадлежит решающая роль при выздоровлении. Клиническая диагностика и дифференциальный диагноз хламидийной инфекции у детей представляют значительные трудности в связи с неспецифичностью проявлений и своеобразием течения «под масками» различных симптомокомплексов. Окончательный диагноз устанавливается на основании результатов лабораторного исследования при обнаружении возбудителей хламидиоза в клетках эпителия, их антигенов, а также специфических антител класса М, А, G к

хламидиям. По данным ВОЗ хламидиями инфицированы 1 млрд. человек. В США ежегодно регистрируется около 4 млн. больных хламидиозом; почти у 100 тыс. новорожденных развиваются манифестные формы хламидиоза. Большинство исследователей утверждают, что здорового носительства хламидийной инфекции не существует. Хламидии не являются нормальными представителями микрофлоры человека, их обнаружение всегда указывает на наличие инфекционного процесса. Хламидийная инфекция может иметь острое, персистирующее или латентное течение. При персистирующей инфекции возможно размножение возбудителя в организме, но клинических симптомов не отмечается, т.е. ребенок считается практически здоровым. При латентной (скрытой) инфекции нет чрезмерного размножения возбудителя, наблюдается постоянное антигенное воздействие, а инфицирование реализуется в заболевание в условиях снижения иммунной защиты организма. Большинство клинических вариантов хламидийной инфекции начинается постепенно, с преобладанием неспецифических симптомов – слабость, снижение работоспособности, головокружение, сохраняющиеся в течение длительного времени. Чаще всего инфекция протекает бессимптомно. Частота семейной заболеваемости хламидиозом, по данным разных авторов, составляет от 22,9% до 55,9% . Особенности размножения и биологии хламидий определяют влияние данных микроорганизмов на состояние иммунитета. А.Л. Позняк, Ю.В. Лобзин с соавторами выявили проявления иммунодефицита у 40-54% детей с персистирующей и активно текущей хламидийной инфекцией. И.И. Евсюкова и Л.И. Королева (2003), опираясь на результаты собственных наблюдений, считают, что не диагностированная в раннем неонатальном периоде хламидийная инфекция ведет к длительной персистенции хламидий, нарушает становление иммунитета и лежит в основе развития аллергических заболеваний, а также хронической патологии со стороны ЦНС и других функциональных систем организма ребенка. Кроме того, длительное проспективное наблюдение за детьми, перенесшими хламидийную инфекцию в раннем неонатальном периоде, показывает, что эти дети относятся к числу часто болеющих, что также косвенно указывает на дисбаланс иммунной системы. *Chlamydomphila pneumoniae* – единственный из четырех видов

хламидий вызывает заболевание только у человека, т.е. относится к антропозам. Путь передачи возбудителя – воздушно-капельный, определяет его эпидемиологическое значение.

Некоторые авторы указывают на то, что для инфекций, вызываемых *Chlamydomydia pneumoniae*, характерна периодичность появления вспышек, которые поражают всякий раз значительную часть не только взрослого, но и детского населения и способствуют развитию бронхоспазма, гиперреактивности бронхов, рецидивированию бронхообструктивного синдрома. Респираторный хламидиоз может протекать в виде ринита, фарингита, синусита, отита, бронхита, пневмонии. Sheme-Avni I., Lieterman D. (1995) описали патомеханизм действия *Chlamydomydia pneumoniae* на функцию ворсинчатого эпителия бронхов и установили, что возбудитель полностью обездвиживает ворсинки в течение 48 часов после заражения, чего не наблюдается при поражении респираторного тракта другими хламидиями. Распространенность респираторного хламидиоза среди детей, по данным разных исследований, достигает 80%.

Наиболее частым симптомом респираторного хламидиоза является навязчивый, мучительный, малопродуктивный, «коклюшеподобный» кашель, который часто является проявлением бронхообструктивного синдрома. Многие авторы указывают на этиологическую связь хламидий с развитием синдрома бронхиальной обструкции. По данным В.Н. Холопкина с соавт. (1999г.) антихламидийные антитела обнаруживаются у 69% детей раннего возраста с рецидивирующей бронхообструкцией. С серологически подтвержденной хламидийной респираторной инфекцией ассоциируют как острые приступы удушья, так и хроническое течение БА, что подтверждает роль этого внутриклеточного патогена в развитии гиперреактивности дыхательных путей. Участие неспецифических воспалительных механизмов, причастных к нарушению проходимости бронхов, в развитии хламидиоза было подтверждено иммунологическим, функциональными и морфологическими исследованиями этих инфекций. Морфологически для респираторного хламидиоза характерны интерстициальная лимфоцитарная инфильтрация, пролиферация

и дегенеративные изменения бронхиального эпителия, набухание бронхиальных желез, выявление некротизированных бронхиол с консолидацией их и альвеол. Некоторые авторы считают одним из основных этиологических факторов острых обструктивного бронхита и бронхиолита *Mycoplasma pneumoniae*. По данным Н.М. Назаренко и соавт. (2001), инфицирование этим возбудителем выявляется у 85% детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом. При оценке клинических особенностей микоплазменных обструктивных бронхитов необходимо отметить, что роль *M. pneumoniae* особенно велика при рецидивирующем обструктивном бронхите. По данным Овсянникова Д.Ю. особенностями микоплазменного обструктивного бронхита у детей являются аллергодерматозы в семейном анамнезе, кашель продолжительностью более трех недель до настоящего заболевания, гипертрофия небных миндалин. К основным клинически значимым биологическим особенностям микоплазм относятся следующие: 1) отсутствие ригидной клеточной стенки, что обуславливает резистентность к β -лактамным антибиотикам; 2) уникальная способность к мембранному паразитизму и длительной персистенции вследствие «ускользания» от фагоцитоза; 3) способность к поликлональной активации лимфоцитов и индукции иммунопатологических реакций (аутоиммунных, иммунокомплексных, аллергических). Хотя наиболее типичными формами респираторного микоплазмоза являются пневмонии (нередко протекающие с обструктивным синдромом), описаны его клинические формы в виде острого и рецидивирующего обструктивных бронхитов, установлена высокая инфицированность больных бронхиальной астмой и обструктивными бронхитами микоплазмой. При респираторном микоплазмозе отмечается значительное замедление клиренса дыхательных путей от слизи и посторонней микрофлоры сроком до 1 года – 3 лет после перенесенной микоплазменной пневмонии. Снижение функций дыхательной системы и цилиарной активности мерцательного эпителия способствует повышению инвазивности возбудителя, возникновению экзогенной инфекции и проникновению в ткань легкого патогенной микрофлоры, микст-инфицированию, затяжному и хроническому течению инфекционных процессов. Типичными

морфологическими находками при данной инфекции являются диффузное дистрофическое и воспалительное поражение бронхов, десквамативный трахеобронхит и альвеолит, обусловленный микоплазменным поражением альвеолоцитов, перибронхиальная и периваскулярная интерстициальная плазмноклеточная инфильтрация, дистелектазы вследствие инактивации сурфактанта, сочетающиеся с расстройствами микроциркуляции. Рецидивирование обструктивного синдрома при микоплазменной инфекции и формирование рецидивирующего обструктивного, астматического бронхита связывают с персистированием этого возбудителя в дыхательных путях, особенно в условиях иммунодефицита, хроническим воспалением и поддерживаемой им гиперреактивностью бронхов.

Нарушение клиренса содержимого бронхов и повышение проницаемости поврежденного эпителия создает возможность дополнительного инфицирования бронхов бактериями и грибами и проникновения через слизистую оболочку бронхов ингалированных аллергенов и токсических веществ. Несмотря на то, что в последние годы отмечается рост числа бронхитов, протекающих с синдромом бронхиальной обструкции, до настоящего времени нет четких данных о распространенности обструктивного синдрома при различной бронхолегочной патологии у детей. Разноречивость сведений о частоте и структуре бронхиальной обструкции обусловлена отсутствием единого подхода к дифференциальной диагностике, трактовке этиологии и патогенеза. Известно, что повторные острые респираторные заболевания могут способствовать сенсibilизации организма и создавать предпосылки для развития генерализованных реакций повышенной чувствительности, с последующим формированием рецидивирующих бронхообструкций, бронхиальной астмы и других бронхолегочных заболеваний. Эпидемиологические исследования последних лет с использованием современных критериев диагностики позволяют считать, что рецидивирующие бронхиты, особенно обструктивные формы, являются манифестацией бронхиальной астмы. Таким образом, своевременное выявление этиопатогенетических факторов развития рецидивирующего обструктивного бронхита

(*Chlamidophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, Herpes simplex 1/2, Cytomegalovirus, Virus Epstein Barr) у детей раннего возраста, а также проведение этиотропной терапии с целью купирования хронического инфекционного процесса в бронхах и предупреждения явления их гиперреактивности является адекватным способом профилактики развития бронхиальной астмы у данной группы детей.

ЮВЕНИЛЬНЫЕ СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Е.Н. Охотникова

Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П.Л. Шупика, г. Киев

В деятельности детского аллерголога нередко встречаются случаи заболеваний, по своей клинической симптоматике очень похожие на системные васкулиты, или ситуации, когда заболевание несколько лет протекавшее как классическая аллергическая патология, например, аллергический ринит или бронхиальная астма, в последующем эволюционирует в системный васкулит. Затруднения возникают и тогда, когда лечение аллергической патологии, например, бронхиальной астмы, оказывается неэффективным даже при использовании различных вариантов терапии по протоколу. Это требует от детского аллерголога определенных знаний по вопросам системных васкулитов.

Системные васкулиты – заболевания аутоиммунной природы, характеризующиеся первичным поражением стенки сосудов различного калибра по типу очагового асептического воспаления и некроза с дезорганизацией стенок сосудов и вторичным вовлечением в процесс органов и тканей в зоне сосудистого поражения с разнообразными клиничко-морфологическими проявлениями. Системные васкулиты у детей проявляются гиперергическим характером сосудистых поражений, острым началом и течением, склонностью к рецидивированию.

Васкулиты чрезвычайно разнообразны по своему происхождению. Этиология их неизвестна, предрасполагающие и провоцирующие факторы многочисленны. Вместе с тем их объединяет общность патогенетических механизмов, в основе которых лежат иммунопатологические нарушения, обусловленные аллергическими реакциями немедленного и замедленного типа. Развитию васкулитов способствуют неблагоприятные воздействия внешней среды, длительная очаговая инфекция, побочное действие лекарств и т.п. Во всех этих случаях «плацдармом» иммунных реакций оказывается основное вещество соединительной ткани стенки сосудов, претерпевающее своеобразные морфологические изменения с развитием так называемой фибриноидной дегенерации, резко снижающей физиологические возможности обмена веществ и приводящей к извращению дыхания и питания тканей.

В условиях сенсibilизации организма сосудистая стенка является первой тканью, контактирующей со всеми продуктами реакции «антиген-антитело» и собственно антигенами. Нередко это приводит к преимущественно структурным изменениям компонентов стенки сосудов, в связи с чем последние приобретают аутоантигенные свойства, что включает аутоиммунный механизм прогрессирующего поражения сосудов.

В результате аллергической альтерации сосудистой стенки развивается деструктивно-продуктивный панартериит, характеризующийся образованием воспалительных инфильтратов в виде муфт или появлением гранулемоподобных узелков вокруг сосуда и аневризматического выпячивания внутрь его, что обычно осложняется тромбообразованием в аневризматическом мешке.

За последнее десятилетие в патогенезе системных васкулитов придают большое значение антителам, реагирующим с компонентами сосудистого эндотелия, которые получили название «эндотелиальные клеточные антитела» (ЭКА) и антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА). Полагают, что индукция адгезии может быть опосредована взаимодействием АНЦА и ЭКА с поверхностью эндотелия капилляров. В сыворотках больных системными васкулитами выявляются антитела к протеиназе-3 и миелопероксидазе. Имеются данные о том, что эти ферменты, высвобождаясь из нейтрофилов в процессе их активации, связываются с мембраной эндотелия капилляров. Отмечено сниженное образование оксида азота (NO), выделяемого эндотелиоцитами, которые синтезируют NO из L-аргинина. Выявлена гиперэкспрессия фактора некроза опухолей (ФНО) в мононуклеарных клетках и активация клеточного иммунитета и увеличение синтеза цитокинов.

Одними из центральных звеньев патогенеза системных васкулитов являются **нарушения в системе гемостаза и развитие тромбоваскулита.**

Различают первичные и вторичные васкулиты. Вторичный васкулит развивается как элемент другого заболевания и может расцениваться как факультативное (необязательное) его проявление или как его осложнение. Первичные же васкулиты являются самостоятельными заболеваниями.

Основой различия заболеваний из группы первичных системных васкулитов служат морфологические признаки, калибр пораженных сосудов, некротизирующий характер васкулита и наличие гранулематозных изменений.

К числу первичных системных васкулитов относятся: пурпура Шенляйн-Геноха (синоним - геморрагический васкулит); болезнь Кавасаки (слизисто-кожный лимфонулярный синдром); узелковый полиартериит; неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу, синдром дуги аорты, синдром отсутствия или асимметрии пульса); гранулематоз Вегенера; эозинофильный гранулематозный ангиит (синдром Чарга-Стросса); гигантоклеточный артериит (височный артериит, сенильный артериит, болезнь Хортона); микроскопический полиангиит; криоглобулинемический васкулит.

Из перечисленных первичных системных васкулитов у детей встречаются:

- болезнь Шенляйн-Геноха,
- синдром Кавасаки,
- узелковый полиартериит,
- неспецифический аортоартериит,

} ювенильные системные васкулиты

- гранулематоз Вегенера,
- синдром Чарга-Стросса,
- синдром Бехчета.

Классификация васкулитов у детей (консенсус EULAR/PreS, 2006):

I. Васкулиты с преимущественным поражением крупных сосудов:

- артериит Такаясу.

II. Васкулиты с преимущественным: поражением сосудов среднего калибра:

- узелковый полиартериит,
- кожный полиартериит,
- болезнь Кавасаки.

III. Васкулиты с преимущественным поражением сосудов мелкого калибра:

Гранулематозные:

- Гранулематоз Вегенера
- Синдром Чарга-Стросса

Негранулематозные:

- микроскопический полиангиит,
- пурпура Шенляйн-Геноха,
- изолированный кожный лейкоцитокластический васкулит,
- гипокомплементарный уртикарный васкулит.

IV. Другие васкулиты:

- болезнь Бехчета,
- вторичные васкулиты (инфекционной этиологии - узелковый полиартериит, ассоциируемый с вирусом гепатита В), паранеопластические васкулиты вследствие применения лекарств, в частности гиперсенситивный васкулит),
- васкулит, ассоциируемый с диффузными болезнями соединительной ткани,
- изолированный васкулит ЦНС (цереброваскулит),
- синдром Когана,
- неклассифицированные.

Геморрагический васкулит (ГВ) – заболевание с преимущественным поражением сосудов микроциркуляторного русла - артериол, капилляров, венул кожи, суставов, брыжейки, кишечника, почек (генерализованный микротромбоваскулит). Отмечается также и тромбоз лимфатических сосудов с повышением их проницаемости, прекращением резорбции белка и жидкости из тканей и развитием острых отеков. Установлена семейная предрасположенность к антигенам HLA B8, Bw35, A1, A2, A10, а также связь с дефицитом компонента C7, а при развитии нефрита - с дефицитом C3 компонента комплемента. Чаще встречается у детей 2-10 лет.

В основе патогенеза лежит иммунокомплексное воспаление. Характерна гиперпродукция IgA и ЦИК, содержащих IgA, в дальнейшем оседающих в мезангиуме и стенках кровеносных сосудов, вызывая

экссудативные и пролиферативные изменения. Присутствие отложений IgA (депозитов) в биоптатах кожи больных отличает ГВ от остальных типов системных васкулитов. При повреждении эндотелиоцит способен синтезировать цитокины, а также молекулы адгезии. Определяется гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α). В остром периоде ГВ повышена агрегация и адгезия тромбоцитов, снижено содержание в крови антитромбина III и пламиногена. В моче обнаруживаются продукты деградации фибрина (т.е. признаки ДВС-синдрома в фазе продленной гиперкоагуляции), при этом традиционные параметры коагулограммы не выявляют нарушений. Возможно повышение в крови уровня фактора Виллебранда.

Клиника ГВ. Различают следующие клинические формы ГВ:

- кожная (простая);
- суставная (ревматоидная пурпура - интенсивные артралгии или летучий реактивный синовит в течение 1-2 дней, исчезающий бесследно);
- абдоминальная (периваскулярный отек тканей кишечника, «диапедезные» и тромбогеморрагические кровоизлияния в стенку кишок, брыжейку, брюшину; характерны мигрирующие боли в животе по типу кишечных колик, нередко повторная рвота с примесью крови или чаще скрытая кровь в кале; возможна динамическая кишечная непроходимость за счет отека стенки и утолщения с последующим сужением просвета кишки, вызываемого геморрагиями, иногда некроз стенки кишки, кровотечения, перфорации кишечника.
- почечная (преходящий или волнообразный мочевои синдром в виде гематурии (эритроциты 3-7 в поле зрения) и микропротеинурии (следы - 0,165-0,33%) в начале болезни за счет повышения проницаемости сосудов или чаще нефритический синдром гломерулонефрита через 2-3 недели при смешанной форме ГВ за счет изменений в самих почках).
- молниеносная пурпура (гиперергическая реакция Артюса или Шварцмана с развитием острого ДВС-синдрома и некротического тромбоваскулита, чаще у детей первых лет жизни через 1-4 недели после скарлатины, краснухи, ветряной оспы, стрептококковой инфекции; внезапно появляются обширные кровоизлияния, некрозы и мелкие цианотичные элементы на коже различных участков тела, конечностей и лица, признаки острой почечной недостаточности, в крови - повышение фибрина и протромбинового времени, дефицит V, VII, X факторов свертывания, анемия, гиперлейкоцитоз, высокая СОЭ.

У детей чаще наблюдается сочетание 2-3 форм — смешанная форма ГВ.

Отличительными особенностями ГВ являются следующие:

- Для кожного синдрома характерна симметричная полиморфная сыпь (мелко-пятнистая, папулезная, уртикарная, но без зуда, с излюбленной локализацией вокруг суставов, на разгибательных поверхностях конечностей). Шелушение не характерно, после стихания сыпи может быть пигментация. Для ГВ характерны повторные волны высыпаний,

поэтому на коже одновременно могут присутствовать как старые, так и свежие элементы. Одновременно с сыпью у больных ГВ могут появиться ангионевротические отеки чаще в области лица (веки, губы).

● Вместе с тем **патогномоничным симптомом** сыпи является геморрагическая пурпура с локализацией на папулах и уртикариях или на неизменной коже (петехии), часто с формированием некротических корок.

● Вариантами кожного синдрома являются простая кожная форма с «холодовой» крапивницей и «холодовым» отеком Квинке на различных участках конечностей, туловища и даже головы.

● Развитие сыпи и отеков в большинстве случаев обусловлено не гистаминовым типом реакций, а **расстройствами в системе комплемента и действием других биологически активных веществ**, поэтому у большинства больных H1-антигистамины не эффективны!

● До манифестации геморрагической пурпуры могут быть повторные эпизоды пятнисто-папулезной или уртикарной сыпи, что часто расценивается как проявления аллергического процесса (аллергического васкулита).

Диагностические критерии ГВ у детей (консенсус EULAR/PreS, 2006):

■ Главный критерий – **пальпируемая пурпура** при наличии или отсутствии следующих признаков:

- диффузная боль в животе,
- наличие депозитов IgA при любой биопсии,
- артрит (острый, любой сустав) или артралгия,
- **вовлечение почек (любая гематурия и/или протеинурия).**

Болезнь Кавасаки (БК) – острая безрецидивная форма системного васкулита неизвестной этиологии с преобладающим поражением мелких, средних и коронарных артерий и морфологией, аналогичной узелковому полиартерииту. Чаще у детей до 5-8 лет, обычно у мальчиков грудного возраста.

Отмечена связь развития БК с антигенами HLA-Bw22, HLA-Bw51.

При БК в составе инфильтрата стенки сосуда определяются макрофаги и Т-лимфоциты, синтезирующие интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) и интерферона- γ (ИФ- γ).

Клиника БК. Острое начало, лихорадка 38-40°C в течение 12-36 суток, полиморфная экзантема, поражение слизистой оболочки ротоглотки в виде диффузной гиперемии, сухость и трещины губ, двусторонний катаральный конъюнктивит (гиперемия конъюнктив и инъекция склер). Отмечается стоматит с глосситом («малиновый» язык) и фарингит. Характерна острая негнойная шейная лимфаденопатия (более 1,5 см в диаметре). На коже появляются распространенные высыпания, напоминающие скарлатинозную сыпь или полиморфную типа коревой сыпи или многоморфную экссудативную эритему, но без пузырьков и корочек. На первой неделе появляются эритематозно-сквамозные высыпания в

перианальной области. Могут развиваться признаки поражения внутренних органов (миокардит, коронарный артериит, увеличение печени, артралгии или артриты, диарея). Нередки отеки кистей и стоп. Особенно опасны поражения сердца с развитием множественных аневризм и окклюзии коронарных артерий, что может привести к развитию инфаркта миокарда.

У 25% детей развиваются коронариты, кардиомегалии, нарушения ритма сердца по данным ЭКГ, ЭХО-КГ и коронарографии.

Симптомы коронарита - беспокойство, бледность кожных покровов, слабый пульс. В 70% случаев выслушивается ритм галопа с третьим сердечным тоном. На ЭКГ - изменения сегмента ST. Важно выявление с помощью коронарографии аневризм (деформаций) коронарных сосудов. В диагностике инфаркта миокарда у детей имеет значение коронарография, сцинтиграфия миокарда, позитронно-эмиссионная томография миокарда. Последняя позволяет неинвазивно оценить перфузию миокарда, объем и локализацию деструктивных изменений, выявить метаболические нарушения. ***Коронарит - фактор риска неблагоприятного ближайшего и отдаленного прогноза: разрыв коронарной аневризмы, развитие ранней ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда.***

На 2-ой неделе температура тела снижается, сыпь и конъюнктивит исчезают, язык становится «малиновым», появляется пластинчатое шелушение пальцев рук и ног. В крови — лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение СОЭ.

Осложнения: инфаркт миокарда, разрыв коронарной артерии.

Диагностические критерии БК (консенсус EULAR/PreS, 2006)

■ Главный критерий - **лихорадка в течение 5 дней+ 4** или **5** из следующих признаков:

- изменения в дистальных отделах конечностей и промежности,
- полиморфная экзантема,
- билатеральная инъекция конъюнктив,
- изменения губ и ротовой полости: инъекция слизистой оболочки ротовой полости или глотки.

- шейная лимфаденопатия.

Прогноз. Большинство пациентов выздоравливают. Летальность составляет 0,5-1%. Причиной смерти могут явиться разрыв коронарной аневризмы, инфаркт миокарда или митральная регургитация - обычно через 3-4 недели от начала болезни. БК - одна из частых причин аневризм различной локализации и инфаркта миокарда у детей.

Синдром Чарга-Стросса (СЧС) - системный некротизирующий васкулит с поражением сосудов мелкого и среднего калибра с гранулематозным воспалением в бронхолегочной системе при наличии астмы и эозинофилии. Для СЧС характерно наличие антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител (АНЦА). У детей встречается редко. Развитию СЧС предшествуют вирусные и бактериальные инфекции, специфическая иммунизация. Отмечается склонность к аллергическим реакциям, предполагается генетическая предрасположенность к дефициту

ингибитора трипсина, вследствие чего происходит повышенный синтез АНЦА со специфичностью к протеиназе-3.

Клиника СЧС. В типичных случаях *первая стадия* болезни начинается с аллергического ринита с последующим присоединением синусита и полипоза носа в течение нескольких лет, после чего развивается бронхиальная астма.

Вторая фаза — эозинофилия крови и миграция эозинофилов в ткани: преходящие легочные инфильтраты, хроническая эозинофильная пневмония или эозинофильный гастроэнтерит с периодическим обострением в течение нескольких лет.

Третья стадия характеризуется частыми обострениями с тяжелыми эпизодами астмы и появлением признаков системного васкулита в виде лихорадки, выраженной интоксикации, снижения массы тела, эритемы, крапивницы, некрозов кожи, подкожных узелков. Появляются летучие легочные инфильтраты, локализующиеся в нескольких сегментах и быстро претерпевающих обратное развитие при назначении ГКС, что имеет диагностическое значение. По данным компьютерной томографии инфильтраты располагаются на периферии и похожи на «матовое стекло», сосуды расширены с остроконечными окончаниями. В крови - выраженная эозинофилия (до 30-50% и более) - $1,5 \times 10^9/\text{л}$, быстро снижающаяся при лечении ГКС, значительное (диагностически значимое) увеличение АНЦА, СОЭ, содержания общего IgE.

Характерными особенностями СЧС являются:

- Начало заболевания – с аллергического ринита, синусита и/или полипоза носа.

- Одновременно или позднее развивается астма, которая у большинства больных является основным клиническим синдромом в течение нескольких лет.

- У 38-77% имеет место транзиторный легочный инфильтрат, у 30% - плеврит с эозинофилией плевральной жидкости.

- В дальнейшем присоединяется прогрессирующая потеря массы тела, лихорадка, астения, артралгии, иногда артриты, миалгии, поражения кожи - геморрагическая пурпура, эритема, крапивница, кожные некрозы, сетчатое ливедо (чередование на коже участков гиперемии и побледнения, имеющих ячеистый характер), подкожные узелки.

- Следующий этап заболевания – генерализация, развитие системного васкулита, при этом **степень тяжести астмы часто уменьшается.**

- У 36-62% развивается гастроэнтерит с эозинофильной инфильтрацией или васкулитом брыжеечных сосудов.

Диагностические критерии СЧС, принятые Американским колледжем ревматологии (1990):

■ Диагноз считается обоснованным при наличии 4 из 6 перечисленных критериев:

- бронхиальная астма,
- эозинофилия крови более 10%,

- нейропатия,
- легочные инфильтраты,
- поражение придаточных пазух носа,
- эозинофильный васкулит по данным биопсии.

Диагноз СЧС ставится на основании наличия эозинофилии (на любой стадии заболевания, но бывают случаи без эозинофилии, но с выраженной тканевой эозинофильной инфильтрацией) и выявления антител к миелопероксидазе нейтрофилов (МПО-АНЦА) у 48-66% больных, а также результатов биопсии кожи и пораженных внутренних органов.

Прогноз. Как правило, в процесс не вовлекаются почки. При поражении почек, сердца, ЦНС и органов пищеварения прогноз неблагоприятный.

Узелковый полиартериит (УП) — системный некротический васкулит с преимущественным поражением средних и мелких артерий мышечного типа, сопровождающийся образованием аневризм и вторичным поражением органов и тканей. У детей УП развивается в любом возрасте, чаще у девочек. Этиология неизвестна, у ряда больных доказана роль вирусов гепатита В и С, краснухи, цитомегаловируса, парвовируса и ВИЧ. Этиологически значимыми могут быть вакцины, сыворотки, медикаменты (сульфаниламиды), фосфорорганические соединения.

В основе *патогенеза* УП лежат иммунокомплексные механизмы, активация комплемента, повреждение эндотелия с последующим высвобождением цитокинов и медиаторов воспаления. Наиболее часто поражаются сосуды кожи, почек, кишечника, мышц, ЦНС. Характерной морфологической особенностью УП являются четкообразные утолщения чаще в сосудах почек, сердца, ЦНС, органов брюшной полости, но отложения ЦИК или компонентов комплемента в пораженных сосудах находят редко.

Клиника УП. Начало острое: лихорадка и миалгии - наиболее важные признаки в начале болезни. Характерны профузный пот, боли в суставах, мышцах, животе.

Поражение кожи — крапивница или пятнисто-папулезная сыпь, многоформная эритема. Характерными симптомами являются сетчатое ливедо (обычно на коже конечностей с выраженной картиной «мраморности» кожи), некротические геморрагии, подкожные узелки, являющиеся аневризмами мелких сосудов или гранулемами, локализованными в наружной оболочке сосудов. Для детей характерны изменения кожи в сочетании с периферической гангреной тканей конечностей (в 8 раз чаще, чем у взрослых).

Поражения суставов — у большинства больных артралгии за счет поражения сосудов синовиальной оболочки и транзиторные артриты нижних конечностей чаще в начале болезни.

Поражение почек характерно для УП, встречается в 80-85% случаев, в начальных стадиях проявляющееся гематурией и протеинурией. Отеки не

характерны. Далее - гипертензия и снижение фильтрационной функции почек с развитием почечной недостаточности. Возможен артериальный тромбоз и инфаркт почки с появлением сильной боли в пояснице и массивной гематурии и даже некроз сосочков почки. Нефротический синдром - редко (следствие тромбоза почечной вены).

Абдоминальный синдром, имитирующий клинику острого живота. Чаще поражаются мезентериальные сосуды и сосуды тонкого кишечника. Могут быть кишечные кровотечения, некроз стенки кишки в связи с тромбозом и перитонит.

Поражение нервной системы встречается в 80-90% в виде невритов, причиной которых являются изменения в сосудах (эндо- и периневриты), возможны менингоэнцефалиты и нарушения психики.

Поражение сердечно-сосудистой системы затрагивает преимущественно мелкие и средние артериолы, типичные стенокардитические боли не характерны. Наиболее часто развивается застойная недостаточность кровообращения, плохо поддающаяся терапии. Возможны разрывы коронарных аневризм даже у детей раннего возраста. Нередко встречается перикардит с небольшим выпотом (только по данным ЭХО-КГ).

Особенностями УП у детей являются:

- Острое начало болезни (чем более ранний возраст больного, тем острее течение): высокий фебрилитет, профузная потливость, интенсивные миалгии, артралгии, абдоминалгии, значительное исхудание.
- У части детей дебюту УП предшествуют 1 или несколько эпизодов геморрагического васкулита с полиморфной сыпью.
- Ранняя генерализация поражения сосудов.
- Выраженный гиперергический компонент воспаления.
- Частое развитие гангрены пальцев, некроза кишки, отека мозга. По мере взросления ребенка угроза развития некрозов уменьшается, и в подростковом возрасте УП может протекать в кожной форме.

Диагностические критерии УП (консенсус EULAR/PreS, 2006):

■ **Ключевой критерий** - некротизирующий васкулит артерий мелкого или среднего калибра по данным биопсии или магнитно-резонансной или обычной ангиографии (аневризмы, окклюзии) + 2 из следующих критериев:

- кожные проявления (сетчатое ливедо, подкожные узелки в области сухожилий, другие воспалительные поражения сосудов),
- миалгия или болезненность мышц при пальпации,
- артериальная гипертензия (в сравнении с возрастной нормой),
- моно- или полинейропатия,
- изменения в анализе мочи и/или нарушения почечной функции (уровень клубочковой фильтрации на 50% ниже возрастной нормы),
- боль в яичке или его болезненность при пальпации,

- или симптомы, свойственные васкулиту каких-либо органов и систем (желудочно-кишечного тракта, сердца, легких или ЦНС).

Гранулематоз Вегенера -системный некротизирующий васкулит с преимущественным поражением мелких сосудов верхних дыхательных путей, легких и почек (часто с развитием прогрессирующего очагового, сегментарного и некротического гломерулонефрита) с экстраваскулярным воспалением и образованием гранулем и деструкцией тканей.

Этиология не известна. Провоцирующие факторы - вирусы, микробы, вакцинация.

В патогенезе васкулита играет роль гиперпродукция АНЦА со специфичностью к протеиназе 3, увеличение синтеза фактора Виллебранда и повышение уровня неоптерина с ключевой значимостью клеточных механизмов, о чем свидетельствует присутствие гранулематозных и CD4⁺-лимфоцитов.

Клиника гранулематоза Вегенера. Ранние проявления – язвенно-некротические поражения носа и придаточных пазух: гнойно-кровянистое отделяемое из носа и периодически одностороннее носовое кровотечение, изъязвления слизистой полости рта.

Затем поражается бронхолегочный аппарат: кашель сухой или с выделением слизистой или гнойной мокроты, одышка, кровохарканье, а рентгенологически - единичные или множественные узелки и инфильтраты в средних и нижних долях легких с распадом и образованием тонкостенных каверн. Фиброз легочной ткани как результат рубцевания очагов острого или хронического воспаления с развитием легочной недостаточности.

В почках – протеинурия до 3 г в сутки, микро- и макрогематурия, у 1/3 больных - гипертензия, развитие почечной недостаточности, в биоптатах - депозиты IgA и комплемента в гломерулах.

В крови - лейкоцитоз, анемия, тромбоцитоз и повышение СОЭ, ИЛ-1, ИЛ-2 ФНО-α. Не характерны лейкопения и тромбоцитопения, что позволяет отличить гранулематоз Вегенера от других аутоиммунных заболеваний.

Классическая триада гранулематоза Вегенера - поражение слизистых оболочек дыхательных путей, бронхолегочного аппарата и почек.

Диагностические критерии гранулематоза Вегенера у детей (консенсус EULAR/PreS, 2006):

■ Наличие 3 из 6 следующих признаков:

- гематурия и/или значительная протеинурия,
- гранулематозное воспаление при биопсии (признаки очагового гломерулонефрита),
- воспалительный процесс в придаточных пазухах носа,
- субфарингеальный, трахеальный или эндобронхиальный стеноз,
- патологические изменения на рентгенографии или компьютерной томографии грудной клетки,
- положительная реакция на АНЦА или ц-АНЦА.

Прогноз ухудшает поражение почек с развитием почечной недостаточности.

Неспецифический аортоартериит (НАА, болезнь отсутствия пульса, синдром Такаясу) - воспалительное аутоиммунное заболевание деструктивно-продуктивного характера с поражением крупных артерий - аорты и ее ветвей, реже ветвей легочной артерии, приводящее к их облитерации и ишемии кровоснабжаемых ими органов. Деструктивно-пролиферативный сегментарный аортит и субаортальный панартериит приводят к развитию аневризм и/или стенозам аорты или ее ветвей. Даже сегментарная окклюзия артерий приводит к ишемическим расстройствам и синдрому асимметрии или отсутствия пульса.

Этиология неизвестна, большое значение придается генетическим факторам. Патогенез — иммунокомплексный.

Клиника НАА. В дебюте болезни - лихорадка, миалгии, реже — геморрагическая или узловатая сыпь, значительное стойкое увеличение СОЭ. Синдром асимметрии и болезнь отсутствия пульса регистрируется спустя 1-5 лет от начала болезни. Чаще поражаются сосуды верхней половины туловища («перевернутая коарктация», болезнь отсутствия пульса и синдром подключичного обкрадывания). Другой вариант НАА - частое формирование аневризм и поражение бедренных артерий, для диагностики которых имеют значение синдром отсутствия пульса, патологические сосудистые шумы, синдром перемежающейся хромоты. Особенностью НАА является стеноз устья почечной артерии и более резкое развитие окклюзии сосуда на его протяжении. Может быть одностороннее сужение почечных артерий и двустороннее сужение почечных артерий, сочетающееся с изменением брюшного отдела аорты. НАА - причина 40% случаев реноваскулярной гипертензии. При поражении сонных артерий - цефалгии, ухудшение зрения, нарушение мозгового кровообращения.

Наиболее характерный синдром НАА - асимметрия и отсутствие пульса на периферических артериях и разница артериального давления (более 10 мм рт. ст.) на симметричных конечностях - появляются через 1-5 лет от начала болезни, когда начинается вторая стадия болезни - хроническая, которой присущи клинические симптомы сужения или закупорки пораженных артерий. Артерии (особенно сонные) нередко болезненны, над ними появляются стенотические шумы. Вовлечение в процесс сонных артерий является причиной головной боли, головокружения, судорог, обмороков, нарушений зрения (последние усиливаются при откидывании головы назад). Выражены дистрофические изменения ишемизированных тканей: атрофия кожи лица, выпадение волос, появление язв на кончике языка.

В крови: увеличение СОЭ, С-реактивного белка, содержания IgA.

Инструментальные методы исследования - доплерография, дуплексное сканирование, магнитно-резонансная томография, аортография - позволяют определить деформацию сосудистого русла, изменение

линейной скорости кровотока, утолщение стенок аорты или сужение устьев крупных артерий, артериальную окклюзию.

НАА принято разделять на 4 типа: при I типе поражение ограничивается дугой аорты и ее ветвями (8% больных); при II типе поражается нисходящая часть грудного и брюшной отделы аорты (у 11% больных); III тип — (смешанный) наиболее частый, включает поражение дуги аорты и ее нисходящего отдела (у 65% больных); при IV типе возможны поражения, характерные для первых 3 вариантов в сочетании с артериитом ветвей легочной артерии.

Особенности НАА у детей:

- Встречается преимущественно у девочек.
- Начало – чаще в возрасте 10-16 лет, редко - до 7 лет.
- Чем меньше возраст ребенка, тем острее течение болезни.
- В дебюте - лихорадка, миалгии, реже геморрагическая или узловатая сыпь, стойкое и значительное увеличение СОЭ.
- Синдром асимметрии и болезнь отсутствия пульса регистрируется спустя 1-5 лет от начала болезни.

Диагностические критерии НАА у детей (консенсус EULAR/PreS, 2006):

■ **Ключевой критерий** - изменения аорты или ее основных ветвей по данным ангиографии (конвенционной, КТ, МРТ) + хотя бы 1 из следующих критериев:

- сниженный пульс на периферической (их) артерии (ях) и/или перемежающаяся хромота,
- разница в измерении артериального давления >10 мм рт. ст.,
- шум при аускультации аорты или ее ветвей,
- артериальная гипертензия (в сравнении с возрастной нормой).

Диагностика НАА возможна при внимательном осмотре ребенка, пальпации пульса и измерения артериального давления на обеих руках и ногах, аускультации сонных, подключичных, бедренных артерий, аорты.

Прогноз НАА при частых неконтролируемых рецидивах - проблематичен (летальность – 10-75%), при эффективном контроле – достаточно благоприятный.

Обобщенные данные о наиболее частых синдромах системных васкулитов у детей даны в таблице 1.

Характерные клинические синдромы ювенильных системных васкулитов

Системный васкулит	Клинические синдромы
Геморрагический васкулит	Кожно-геморрагический, суставной, абдоминальный, почечный
Болезнь Кавасаки	Лихорадка, слизистый, кожный, лимфонулярный. Возможно формирование аневризм коронарных артерий
Узелковый полиартериит	Кожный (подкожные узелки, сетчатое ливедо), тромбангитический (некрозы кожи, слизистых оболочек, гангрена пальцев), множественный асимметричный мононеврит, абдоминальный, почечный, синдром артериальной гипертензии
Неспецифический аортоартериит	Асимметрия или отсутствие пульса, перемежающаяся хромота или утомляемость, цереброваскулярный и абдоминальный синдромы, артериальная гипертензия, легочная гипертензия, патологические сосудистые шумы

Диффузные болезни соединительной ткани (ДБСТ) также имеют некоторые схожие иммунопатологические механизмы развития и клинические черты аллергической патологии.

К ДБСТ относятся:

- Системная красная волчанка.
- Ювенильный ревматоидный артрит.
- Прогрессирующий системный склероз.
- Ювенильный дерматомиозит.

Системная красная волчанка (СКВ) - системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, в основе лежит генетически обусловленное нарушение иммунорегуляторных механизмов, определяющих продукцию широкого спектра органонеспецифических аутоантител к компонентам ядра и формирование ЦИК, вызывающих развитие иммунного воспаления в тканях органов. Характерно генерализованное поражение микроциркуляторного русла и системная дезорганизация соединительной ткани с кожными, суставными и висцеральными поражениями. СКВ может быть в любом возрасте, но подъем заболеваемости начинается с 9 лет, пик приходится на 12-14 лет. Девочки болеют чаще, так как у них, повышена эстрогенная активность, а у мальчиков с СКВ снижено содержание тестостерона и относительно повышена концентрация эстрадиола.

Наиболее характерной чертой *патогенеза* СКВ является неконтролируемая продукция аутоантител к широкому спектру ядерных, цитоплазматических, мембранных аутоантигенов. Особое значение в генезе СКВ имеют антитела к ядерной двуспиральной ДНК [Лапин С. В., Тотолян А. В., 2001] и анти-ДНК-аутоантитела с ДНК-гидролизующей каталитической активностью или ДНК-энзимы, играющие особую роль в регуляции апоптоза и механизмах цитотоксичности, являющиеся ключевым звеном в развитии СКВ.

Доказана роль в генезе СКВ еще одних аутоантител - антифосфолипидных антител и АНЦА, реагирующих с протеиназой-3 и миелопероксидазой, при взаимодействии с которыми происходит усиление дегрануляции нейтрофилов, повреждение эндотелиоцитов и продукции окиси азота. ЦИК, фиксируясь в тканях, вызывают активацию системы комплемента, миграцию нейтрофилов, способствуют высвобождению кининов, простагландинов и других повреждающих веществ. Эти процессы приводят к разнообразным нарушениям гемостаза, развитию ДВС-синдрома, иммунной тромбоцитопении, множественного микротромбообразования, что характерно для СКВ.

У больных СКВ повышена частота спонтанного апоптоза лимфоцитов крови, сочетающегося с пониженной способностью к репарации и более высоким фоновым уровнем дефектов в ДНК, а тип дефектов ДНК может стать устойчивым сигналом к апоптозу; при энергетической необеспеченности (АТФ-опустошенные клетки) апоптоз переходит в некроз.

Клиника СКВ. У детей классическая форма СКВ протекает остро с выраженными аллергическими и гиперергическими реакциями, в частности с развитием диффузного генерализованного васкулита.

В начале заболевания отмечаются общие неспецифические симптомы: повышение температуры тела в течение нескольких недель в сочетании с мышечной слабостью, миалгией, головной болью. В 40% случаев определяется ранняя полилимфадения. Могут быть жалобы на кратковременные боли в суставах. Уже в этот период отмечается повышение СОЭ.

Классическая клиника СКВ характеризуется острым началом с высокой лихорадкой, наличием кожного и суставного синдромов, быстро прогрессирующей дистрофией и появлением в течение нескольких недель клинических признаков поражения многих внутренних органов.

На коже отмечаются аллергические проявления - крапивница, ангулярная или кореподобная сыпь, экссудативная эритема с отеком, инфильтрацией с образованием пузырьков и некротических язв, оставляющих после себя атрофические поверхностные рубчики или гнездную пигментацию. Излюбленная локализация - открытые участки кожи: руки, грудь, лицо. Поражение только кожи в виде волчаночной «бабочки» у детей встречается реже. Она может проявиться отдельными частями и быстро исчезнуть. Характерны капилляриты ладоней и пальцев рук.

Суставной синдром - самый частый и один из первых клинических признаков болезни. Поражаются как мелкие, так и крупные суставы. Волчаночный артрит не носит прогрессирующего характера в отличие от ревматоидного артрита, нет деформаций. Суставной синдром часто сочетается с миалгиями и миозитами, что проявляется мышечной слабостью, болевой реакцией, мигрирующими локальными уплотнениями мышц. В основе этих изменений - лимфоидные инфильтраты

межмышечной ткани, интерстициальный отек, фиброидный некроз стенок артерий.

Полисерозиты: часто наблюдается плеврит, обычно двусторонний, склонный к рецидивированию, может быть адгезивным и выпотным. Нередко отмечается перикардит, также адгезивный и выпотной.

Одним из частых висцеральных поражений является обратимый кардит (чаще миокардит, волчаночный эндокардит встречается реже, всегда сочетается с миокардитом). Характерно пристеночное поражение эндокарда.

Поражение легких - волчаночный пневмонит характеризуется скудными физикальными данными даже при значительных изменениях в легких. Могут быть жалобы на боли в грудной клетке, небольшой сухой кашель, одышка. Характерен пневмосклероз. Рентгенологически отмечается стойкая деформация сосудисто-интерстициального рисунка, высокое стояние диафрагмы.

Волчаночный нефрит встречается у детей в 3 раза чаще, чем у взрослых. Характерен нефрит с нефротическим синдромом. В 10% случаев СКВ у подростков начинается с изолированного нефрита в виде нефротического синдрома, особенностью которого у детей является незначительное повышение холестерина при выраженной протеинурии. Повышено в крови содержание γ -глобулина. Нередка артериальная гипертензия. Нарушена клубочковая фильтрация. В крови – высокий уровень ЦИК и низкий уровень комплемента. Характерна морфология волчаночного нефрита: утолщение базальных мембран по типу «проволочных петель». Чаще гломерулонефрит при СКВ мембранозный или мезангиальный. Всегда обнаруживается антинуклеарный фактор (АНФ), могут выявляться LE-клетки. Почечная недостаточность при люпус-нефрите у детей развивается на 3-5-м году от появления первых признаков нефрита.

В основе поражения нервной системы лежит иммунокомплексный васкулит. Волчаночный нейролюпус встречается у 50% детей. В коре больших полушарий головного мозга и подкорковой области развиваются рассеянные очажки размягчения вещества мозга, обусловленные тромбозом мелких сосудов. Больные жалуются на головную боль, чувство тяжести в голове, нарушение сна, головокружения. Могут развиваться полиневрит, миелит, энцефалит, симптомы эпилепсии и хореи, невротические реакции. При компьютерной томографии и ядерно-магнитном резонансном исследовании определяются очаги повышенной плотности в белом веществе головного мозга.

Абдоминальный синдром при СКВ проявляется болями в животе, обусловленными перигепатитом, панкреатитом, периспленитом. Особенностью СКВ у детей является гепатоспленомегалия.

В крови - анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, повышение СОЭ и С-реактивного белка. Высоко специфичным маркером СКВ являются антитела к двуспиральной ДНК (дсДНК) по

радиоиммунному методу, ответственные за развитие волчаночных васкулитов и люпус-нефрита, гипокомplementемия. Абсолютно специфичны для СКВ антитела к Sm-антигену (антиген Смита), антинуклеарные антитела и антитела к кардиолипину или ложноположительная реакция Вассермана.

У новорожденных, чаще девочек, рожденных от матерей с СКВ, может развиваться синдром неонатальной волчанки в 3 формах. Первая форма - кожная в виде эритематозных пятен с четкими контурами, бляшками с наличием центральной атрофии, шелушением, телеангиэктазиями с локализацией на шее, волосистой части головы, лице (особенно в периорбитальных областях). Процесс доброкачественный, варьирует от 1 до 26 месяцев, у большинства детей исчезает к концу 1-го года жизни. Вторая форма - с системными проявлениями, в дополнение к кожным изменениям быстро развивается пневмония, холестаз с гепатомегалией и гиперферментемией (АЛТ, АСТ, ЛДГ), анемией и лейкопенией. Регрессия всех симптомов наблюдается к 6 месяцев жизни ребенка. Третья форма - самая серьезная, так как наиболее часто наблюдается врожденный сердечный блок (полная АВ-блокада и брадикардия!). Морфологически - фиброз синоатриального и атриовентрикулярного узлов и их кальцификация. В миокарде - признаки эндокардиального фиброэластоза как проявление кардиомиопатии, УЗИ-диагностика которой возможна с 20-й недели.

Особенности СКВ у детей:

- Поражение кожи – у 97% больных и проявляется полиморфными элементами, **но без зуда**.

Характерные черты кожного синдрома при СКВ:

- Эритема в области скуловых дуг и переносицы (волчаночная «бабочка»),

- возможна сыпь на открытых участках тела – в области «декольте», реже – над крупными суставами,

- иногда с появлением типичных элементов сыпи отмечаются эпизоды рецидивирующей крапивницы или крапивницы хронического течения, не поддающейся лечению H1-антагонистами.

- Дискоидные эритематозные очаги с гиперемией, инфильтрацией, фолликулярным гиперкератозом и последующей рубцовой атрофией.

- Фотосенсибилизация – повышенная чувствительность кожи к инсоляции, УФО – проявляется усиленным высыпанием после пребывания на солнце.

- Капиллярит (отечная эритема с телеангиэктазиями и атрофией) ладонной и подошвенной поверхности стоп.

- Сетчатое ливедо (сетчатые цианотично-фиолетовые пятна на коже нижних и верхних конечностей и туловища, обусловленные застоем крови в капиллярах или микротромбозом венул).

- Геморрагическая пурпура.

- Подногтевое кровоизлияние.

- Феномен Рейно.
- Алопеция - очаговая или диффузная.

Поражение слизистых при СКВ:

- Хейлит (поражение красной каймы губ).
- Энантема (эритематозно-отечные пятна с четкими границами, а иногда с эрозивным центром, находящимся в области твердого неба).
- Афтозный стоматит (эрозивные или язвенные очаги с интенсивной эритемой).

Прогноз. При раннем распознавании и своевременном лечении у 85-90% больных удается добиться ремиссии, при люпус-нефрите прогноз остается неблагоприятным.

Следует отметить, что клинические и иммунологические проявления СКВ могут имитировать клиническую картину **медикаментозной волчанки (волчаночноподобного синдрома)** в результате действия некоторых лекарств (гидралазин, изониазид, антигипертензивные и антиаритмические средства (прокаинамид), тетрациклин, пенициллины, сульфаниламиды, Д-пеницилламин, метилдопа, противосудорожные препараты, хлорпромазин, метилтиоурацил и др.). Для нее характерны лихорадка, артрит, полисерозит, сыпь, исчезающие после отмены «виновного» препарата.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) – системный вариант с олигоартритом или отсроченным суставным синдромом (ранее назывался «аллергосептический вариант ЮРА», «аллергосепсис Висслера-Фанкони») – один из самых распространенных вариантов дебюта висцеральной формы этого заболевания, всегда проявляется кожным синдромом. Сыпь характеризуется пятнистыми и/или папулезными элементами линейного типа, без зуда. Она не стойкая - то появляется, то исчезает на протяжении короткого времени, усиливается на высоте лихорадки, локализуется в области суставов, на лице, на боковых поверхностях туловища, ягодицах и конечностях. В некоторых случаях может быть уртикарная или геморрагическая сыпь.

Ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) с васкулитом – тяжелое аутоиммунное прогрессирующее системное заболевание с поражением поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры, кожных покровов и сосудов микроциркуляторного русла с менее четким поражением внутренних органов, нередко осложняющееся кальцинозом и гнойной инфекцией. Чаще развивается в возрасте 4-10 лет.

Этиология неизвестна. Предполагается роль персистирующей вирусной инфекции (пикорнавирусы, вирусы Коксаки, ретровирусы), на что косвенно указывает более частое начало заболевания зимой и ранней весной.

Основное значение в *патогенезе* ЮДМ имеют клеточные иммунные реакции. В составе мышечного инфильтрата преобладают лимфоциты, макрофаги и В-лимфоциты. У детей ЮДМ в 50% случаев начинается остро.

Клиника ЮДМ. При остром течении - высокая температура тела, резкие боли в мышцах, кистях, стопах, нарастающая общая слабость, прогрессирующее снижение массы тела. Ведущий признак ЮДМ - мышечная слабость проксимальных отделов конечностей (плечевого и тазового пояса, шеи: ребенку трудно подниматься вверх по лестнице, ездить на велосипеде, сидеть прямо. Поражение скелетных мышц симметрично, диффузно. Вовлечение в процесс мышц нёба и глотки приводит к нарушению глотания, вызывает поперхивание, кашель (пища выливается через нос). Развивается дизартрия, гнусавость голоса или афония. Характерны миалгии. Снижается дыхательная экскурсия грудной клетки. Возможно развитие аспирационной пневмонии, ателектазов.

При пальпации мышц определяется их тестоватая консистенция с очаговой плотностью. Далее развиваются сухожильно-мышечные контрактуры, кальциноз (причины инвалидности).

Для поражения сердца характерен очаговый или диффузный миокардит, миокардиодистрофия, изредка коронарит вплоть до развития инфаркта миокарда, нарушение ритма сердца в виде суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолы, чаще при остром течении. В крови: диагностически значимое повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) и миоглобина. Более специфичны показатели повреждения миокарда — повышение в сыворотке крови фрагментов тяжелых цепей миозина (верхняя граница нормы - 300 мкед/л) и сердечного тропонина (0,1 мкг/л).

Абдоминальный синдром при ЮДМ — боли в животе, иногда сопровождающиеся кровотечением (васкулит, изъязвления).

Почки, как правило, не вовлекаются в патологический процесс. При остром течении ЮДМ за счет повышенной проницаемости сосудов может быть небольшая протеинурия и единичные эритроциты без нарушения функции почек.

При подостром течении типичными поражениями кожи являются лиловая эритема и отеки в параорбитальной области («дерматомиозитные очки»), телеангиэктазии в области верхних век и ногтей, капилляриты ладоней, кончиков пальцев, папулезная сыпь на разгибательных поверхностях межфаланговых, локтевых и коленных суставов (папулы Готтрона).

При подостром течении со стороны сердца наиболее часто нарушение проводимости в виде блокады левой передней ветви пучка Гиса. Большое диагностическое значение имеет повышение уровня в сыворотке крови фракции креатинкиназы и миоглобина.

Характерны трофические нарушения с развитием некроза мягких тканей различной локализации вследствие васкулита.

Признаки, характерные для первичного поражения мышц.

- относительная сохранность сухожильных рефлексов,
- отсутствие нарушений чувствительности,
- симметричное распределение слабости в проксимальных группах мышц,

- низкоамплитудная электрическая активность вплоть до биоэлектрического «молчания» по данным электромиографии,
- миолиз, вакуольная дистрофия, васкулиты, отложение извести по данным биопсии мышц.

Диагностические критерии ЮДМ:

■ Диагноз достоверен при наличии типичных кожных изменений и любых 3 из ниже перечисленных:

- типичные кожные изменения - лиловая окраска верхних век («дерматомиозитные очки»),
- прогрессирующая слабость в симметричных проксимальных отделах мышц конечностей по данным анамнеза и при обследовании,
- повышение концентрации одного или более сывороточных мышечных ферментов: креатинфосфокиназы, АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), фрагментов тяжелых цепей миозина, сердечного тропонина, фракции креатинкиназы,
- миопатические изменения при электромиографии,
- типичная картина полимиозита при биопсии мышц,
- увеличение креатинурии,
- объективные признаки уменьшения мышечной слабости при лечении ГКС.

Особенности течения ЮДМ следующие:

1. Более острое начало с экссудативным компонентом.
2. Выраженный васкулит с микроангиопатиями, капилляритом ладоней, особенно кончиков пальцев.
3. Трофические нарушения с последующим развитием некроза и распространенного кальциноза тканей.
4. Частое поражение органов пищеварения - пневматоз кишечника.
5. Миокардит и дилатационная кардиомиопатия - прогностически неблагоприятные факторы.

Особенности ЮДМ с васкулитом следующие:

- Постоянный симптом - дерматит на открытых частях тела.
- Эритема цианотичного цвета (цвет «гелиотропа», отсюда другое название ЮДМ – «лиловая болезнь»).
- Периорбитальные «очки», эритема на ушах, над суставами.
- Эритема может сопровождаться инфильтрацией, гиперкератозом или истончением кожи, нередко в сочетании с отеками губ, ушных раковин, периорбитальной клетчатки.
- Сыпь над межфаланговыми и пястно-фаланговыми суставами кистей (синдром Готтрона) оставляет после себя (чаще через 1-2 года) депигментированные атрофические рубцы, типичные для ЮДМ, - «визитная карточка» болезни.
- Сыпь может быть полиморфной: одновременно на коже различные элементы и очаги гипо- и гиперпигментации (пойкилодермия).
- Капилляриты ладоней, сетчатоеливедо на груди, спине, в подмышечных областях и на конечностях.

- В более позднем периоде – телеангиэктазии чаще на верхних веках или в зоне ногтевого ложа.

- Некрозы, язвенные и гнойные процессы - чаще у дошкольников.

Поражение слизистых оболочек при ЮДМ – гиперемия и петехии:

- Хейлит.

- Гингивит.

- Стоматит.

- Эрозивно-язвенный эзофагит, реже - поражения желудка и кишечника.

- Возможны катаральный и субатрофический ринит.

- Конъюнктивит.

- Вульвовагинит.

В дифференциальной диагностике ДБСТ и аллергической патологии большое значение имеют, кроме особенностей кожного синдрома, **появление следующих признаков** - прогрессирующей слабости, потери аппетита, прогрессирующей дистрофии, интермиттирующей лихорадки, полилимфаденопатии, гепатолиенального синдрома, разнообразных висцеральных поражений (со стороны сердца, легких, почек, полисерозита), типичных проявлений суставного и миопатического синдромов, поражения глаз в сочетании с характерными лабораторными признаками (анемия, разнонаправленные изменения уровня лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, биохимических параметров, наличие повышенного уровня ЦИК и иммунологических критериев).

Иммунологические критерии ДБСТ:

- Для СКВ характерно:

- снижение титра общего комплемента и его компонентов (С3, С4),

- наличие антинуклеарного фактора (АНФ), антител к двухспиральной ДНК,

- наличие антител к РНК-молекулам – к Sm-Ag (Смит-антигену),

- наличие антифосфолипидных антител: к кардиолипину, фосфатидилсерину, β 2-гликопротеину 1,

- наличие волчаночного антикоагулянта (ВА), ложнопозитивная реакция Вассермана,

- наличие антигенов HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-DQw1, HLA-DQw2.

- Для ЮРА характерно:

- наличие АНФ,

- иногда (+) ревматоидный фактор (РФ),

- повышение уровня IgG и IgM,

- наличие антигенов HLA-DR4 HLA-A2, HLA-B27.

- Для ЮДМ характерно:

- увеличение активности ферментов: АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), альдолазы, креатинфосфокиназы (КФК),

- повышение миоглобина крови,

- креатинурия,

- наличие миозитспецифических антител – анти-Jo-1, анти-Mi-2, анти-PM-1, SPR,
- наличие антигенов HLA-B8, HLA-B14 I HLA-DR3.

В заключение следует отметить, что в практической деятельности детский аллерголог часто сталкивается с ситуациями, когда для установления истинного диагноза нужна широкая дифференциальная диагностика, которая базируется, прежде всего, на глубоких знаниях не только сугубо аллергической патологии, но и смежных состояний, что еще раз подчеркивает мультидисциплинарный характер аллергологии как науки, так и практики.

СИСТЕМНІ ВАСКУЛІТИ В ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Т.М.Воротняк

Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці

Системні васкуліти - це група хвороб із схожим патогенезом, в основі яких лежить генералізоване ураження судин імунного генезу з запаленням і некрозом судинної стінки та вторинними симптомами ішемії й порушенням функції різних органів і тканин.

Історія: У давні часи більшість шкірних васкулітів розглядали як прояви лепри. Вперше дані про запальні зміни судин (сифілітичні аневризми) представив А. Saporita (1554 р.). На початку XIX ст. з'явилися клініко-морфологічні описи окремих форм ангіїтів. Засновниками учення про СВ вважають А. Kussmaul та В. Maier, які в 1866 р. описали класичний прототип некротизуючих васкулітів – вузликовий поліартеріїт і відмежували його від сифілітичних уражень судин.

Частота: Частота системних васкулітів у світі коливається між 1 : 1 000 000 населення (с-м Чарг-Стросса) до 30 на 10 000 дитячого населення (геморагічний васкуліт Шенлейн-Геноха). В Чернівецькій області за останні 5 років щорічно лікується від 18 до 25 дітей з геморагічним васкулітом Шенлейн-Геноха.

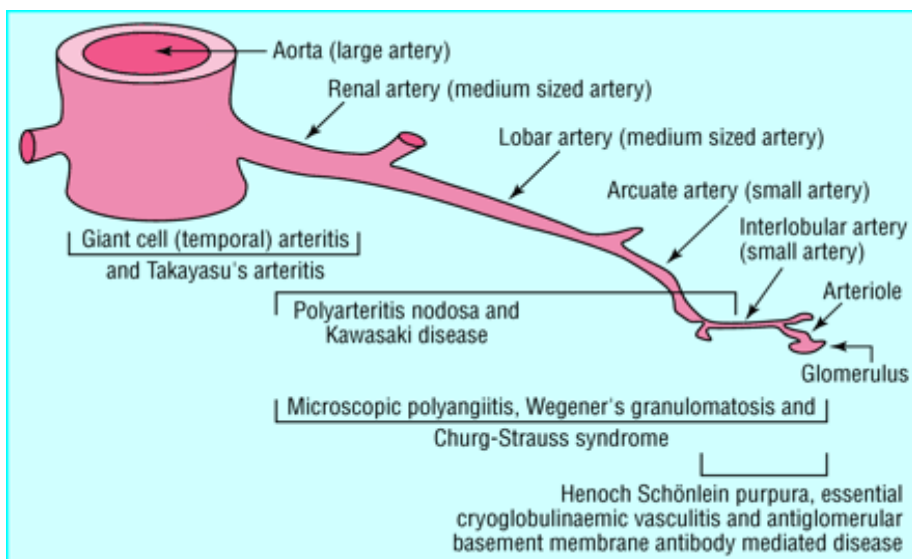
Етіологія: більшості первинних системних васкулітів невідома.

Етіологічні фактори: вірусна чи бактеріальна інфекція, підвищена чутливість до лікарських препаратів, генетичні фактори.

Патогенетичні фактори СВ:

- утворення під впливом етіологічного фактору циркулюючих імунних комплексів з фіксацією їх в стінці судин.
- розвиток гіперчутливості сповільненого типу, пов'язаної з участю цитотоксичних Т-лімфоцитів (ІЛ-2, ІФН, ФНП).
- поява антитіл до ендотелію, антитіл до фосфоліпідів.
- поява антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (антитіла до протеїнази-3 і мієлопероксидази).

Класифікація васкулітів: за калібром судин, що уражені:



№	Калібр ураження судин	Захворювання
1	Васкуліти із переважний ураженням великих судин	Артеріїт Такаясу
2	Васкуліти із переважний ураженням судин середнього калібру	Вузликовий поліартеріїт Шкірний поліартеріїт Хвороба Кавасакі
3	Васкуліти із переважний ураженням судин малого калібру	Гранулематозні: - Грануломатоз Вегенера - Синдром Чарга-Стросса Негранулематозні: - Мікроскопічний поліангіїт - Пурпура Шенлейн-Геноха - Ізольований шкірний лейкоцитокластичний васкуліт - Гіпокомплементарний уртикарний васкуліт
4	Інші васкуліти	Хвороба Бехчета Вторинні васкуліти (інфекційної етіології, гіперсенситивний васкуліт) Васкуліт, що асоціює з хворобами сполучної тканини Ізольований васкуліт ЦНС Синдром Когана Некласифіковані

Неспецифічний аортоартеріїт (синдром Такаясу, хвороба Такаясу, синдром дуги аорти, хвороба дефіциту пульсу) - це запальне захворювання невідомого походження, що уражає аорту та її відгалуження.

Випадки захворювання фіксуються повсюдно, але більше поширені у

молодих азіатських жінок. Співвідношення хворих чоловіків та жінок складає 1:3 - 1:8, а проявляється захворювання між 11 та 30 роками життя. Поширеність у США - 2,6 випадки на мільйон населення на рік. В азіатських і африканських країнах хвороба Такаясу зустрічається частіше: в Японії щорічно реєструється 100-200 випадків.

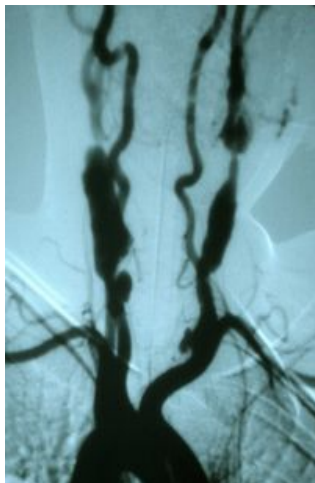
Вперше випадок синдрому Такаясу описав у 1908 р. році Мікіто Такаясу на 12-му щорічному зборі японської спілки офтальмологів, який відмітив специфічні кільцеподібні прояви кровоносних судин на сітківці ока. Двоє його колег (доктор Онісі і доктор Кагосіма) на тому ж Зборі повідомили про подібні прояви на сітківці очей у пацієнтів, що страждають на відсутність пульсу на зап'ястках.

Клінічні критерії (АКР, 2008)

1. Різниця АТ > 10 мм рт.ст. між обома руками
2. Слабкий пульс на периферичних артеріях
3. Шум при аускультції над аортою чи її великим гілками
(сонними, підключичними артеріями)
4. Артеріальна гіпертензія
5. Переміжна кульгавість
6. Зміни аорти або її основних гілок при ангіографії, МРТ, КТ, УЗД (обов'язково) – аневризми, стенози.

Має бути хоча б 3 критерії.

Можуть відмічатися: лихоманка, втрата маси тіла, загальна слабкість, пітливість, артралгії, спленомегалія, еритема, кардит.



Перебіг хронічний, з ремісіями та рецидивами.

Симптоми, зумовлені ураженням судин:

- шум над сонною артерією (80%)
- різниця в АТ між обома руками (45-69%)
- кульгавість (38-81%)
- головний біль (50-70%)
- порушення зору (16-35%), ретинопатія, крововиливи в сітківку
- гіпертензія (28-58%)
- біль в проекції сонної артерії (13-32%)
- регургітація на аортальному клапані (20-24%)
- синдром Рейно (15%)
- інсульт (5-9%), транзиторна ішемічна атака (3-7%), судоми (0-20%)
- шкірні прояви: вузлувата еритема (6-19%), підгострі виразки (<2,5%), гангренозна піодермія.
- інші рідкі симптоми: перикардит, хронічна серцева недостатність, інфаркт міокарда

Діагностика:

- стандарт діагностики – ангіографічне дослідження: стенози й аневризми аорти та її великих гілок
- МРТ, КТ, УЗД – дослідження
- гострофазові показники – збільшення ШОЕ (не у всіх пацієнтів).
- гістологічно (біопсія судин): гранулематозне запалення за участі макрофагів, лімфоцитів, багатоядерних гігантських клітин у vasa vasorum з нерівномірним витонченням та потовщенням стінки артерії; на пізніх стадіях - трансмуральне склерозування стінок артерії.

Вузликовий поліартеріїт (хвороба Куссмауля-Мейєра) - це системний некротизуючий васкуліт середніх і мілких артерій, який уражує біфуркації судин, приводить до утворення мікроаневризм, їх розривів з кровотечею, тромбозу з ішемією та інфарктами різних органів.

Відноситься до рідких захворювань: від 1,6 (Швеція) до 30,7 (Париж) випадків на мільйон населення на рік. Частіше хворіють особи чоловічої статі.

Етіологія невідома. Може бути як первинним, так і вторинним при деяких злоякісних захворюваннях (лейкоз), інфекціях (частіше стрептококи групи А, гепатит В, рідше інфекційний мононуклеоз, туберкульоз, ЦМВ, СНІД, гепатит С) і ревматичних хворобах (ЮРА, синдром Шегрена).

Діагностичні критерії (АКР, 2008):

обов'язково ангіографічні зміни судин (аневризми, оклюзії) + 2 критерії:

- шкірні прояви (Livedo reticularis, виразки, підшкірні вузлики, висипка різного характеру та ін.)
- міалгії, мязова слабкість
- моно- або полінейропатія

- артеріальна гіпертензія (діастолічний тиск > 90 мм рт.ст.)
- біль у яєчках при пальпації, їх припухання
- зміни в аналізах сечі / порушення ниркової функції (збільшення сечовини, креатиніну)
- ознаки васкуліту будь-яких органів або систем (ШКТ – гастрит, ентерит, коліт, діарея, серця – інфаркт міокарда, перикардит, легень – пневмоніти, плеврити, ЦНС - множинні неврити, інсульти, нирок – нефрит, іноді з розвитком злоякісної гіпертонії, інфаркт нирок, очей - ретинопатія, аневризми і тромбози сітківки тощо).

Часто відмічаються на початку захворювання, але не критерії:

- рецидивуючі напади лихоманки зі схудненням, слабкістю, артралгією.
- виявлення вірусу гепатиту В, гранулоцитів або поліморфноядерних клітин у стінках мілких та середніх судин.

Симптоми ранньої стадії: лихоманка, втрата маси тіла, міалгії, артрити.

Симптоми розгорнутої стадії: ураження нирок, артеріальна гіпертензія, коронарит, абдомінальний синдром, поліневрити, пневмоніти, ураження шкіри (підшкірні вузлики).

За фазою захворювання: активна, неактивна, склеротична.

Варіанти перебігу: гострий, підгострий, повільно прогресуючий, швидко прогресуючий, хронічний рецидивуючий.

За клінічними варіантами: класичний (нирково-вісцеральний або нирково-поліневротичний); астматичний; шкірно-ангіїтичний, моноорганный.

Ускладнення: інфаркти різних органів та їх склероз, геморагії (розрив аневризми), прорив виразок, гангрена кишечника, розвиток уремії, порушення мозкового кровообігу, енцефаломієліт.





Дані лабораторних досліджень неспецифічні, указують на системність хвороби:

- часто: АНЦА (перинуклеарні антинеїтрофільні цитоплазматичні антитіла)
- збільшення ШОЕ, СРБ
- лейкоцитоз, нормохромна анемія, тромбоцитоз
- збільшення рівня креатиніну, легка протеїнурія
- збільшення рівня печінкових ферментів
- позитивний аналіз на HBs-АГ (у 40-70% випадків у сироватці крові виявляють антитіла до гепатиту В і С)
- у 25% зменшується активність комплементу (С4, С3)
- збільшується рівень кріоглобулінів, ЦІК
- на ангіографії: аневризми та стенози артерій середнього калібру (патогномонічні ознаки). Частіше у ниркових, печінкових, мезентеріальних артеріях.
- біопсія тканин (шкіри, нервів, судин, яєчок, м'язів) - виявляється вогнищево-некротичний артеріїт зі змішано-клітинною інфільтрацією стінки судини, в нервах - дегенерація аксона, сегментарна демієлінізація.

Смерть пов'язана з неконтрольованим перебігом, інфекційними ускладненнями, медикаментозною імунодепресією, судинними ускладненнями (інфаркти, інсульт).

Guillevin та співроб. виявили 5 факторів, пов'язаних з поганим прогнозом захворювання (шкала п'яти факторів чи FFS):

- ниркова недостатність (креатинін $> 0,158$ мг/л)
- протеїнурія (> 1 г/добу)
- залучення ШКТ (кровотеча, перфорація, інфаркт, панкреатит)
- кардіоміопатія
- залучення ЦНС.

За оцінкою FFS = 0 п'ятирічна смертність становить біля 12%. При FFS = 1 смертність біля 26%, при FFS ≥ 2 смертність біля 46%.

Хвороба Кавасакі — це гострий безрецидивний системний некротизуючий васкуліт з переважним ураженням мілких і середніх артерій, шкіри, слизових оболонок.

Хворіють діти молодше 5 років (до 80%), частіше хлопчики. Вперше ця патологія описана доктором Томісакі Кавасакі у 1967 р. під назвою

«слизисто-шкірно-лімфонодулярний синдром». Частота у Японії, Китаї та Кореї сягає 100-110 : 100 тис. (Японія – з 1960-х рр. – більше 170 тис. випадків), в США – 10-22 : 100 тис. (щорічно – біля 3 тис. випадків), в Німеччині – 9 : 100 тис.

Критерії діагнозу (Комітет з ревматизму, ендокардиту і хвороби Кавасакі при Американській асоціації хвороб серця, 1990, затв. Консенсусом EULAR / PreS у 2006 р.)

Лихоманка впродовж / більше 5 діб + 4 з 5 критеріїв

1. ін'єкція кон'юнктиви
2. зміни губ і ротової порожнини (еритема, “суничний” язик)
3. зміни в дистальних відділах кінцівок і промежини (еритема і набряк долонь, підшов з подальшою десквамацією)
4. поліморфна еритема шкіри (не везикулярна)
5. лімфаденопатія

Додаткові симптоми хвороби Кавасакі:

1. Артралгії (50%).
2. Діарея (41%).
3. Незначний транзиторний гепатит (45%).
4. Ураження нирок (38%).
5. Менінгізм або асептичний менінгіт (29%).
6. Кардит (25%).

Лабораторні критерії:

1. Лейкоцитоз
2. Збільшення СРБ
3. Анемія
4. Невелике збільшення трансаміназ
5. Зниження загального білка
6. Асептичний менінгіт
7. Стерильна лейкоцитурія
8. ↑ тромбоцитів





Синдром Чарга-Стросса - це алергічний еозинофільний гранулематозний некротизуючий васкуліт, що вражає судини дрібного і середнього калібру, поєднується з запаленням дихальних шляхів, бронхіальною астмою, еозинофілією.

Rackemann і Greene (1939) вперше повідомили про те, що вони спостерігали хворих з особливою формою вузликового поліартеріїта, який характеризувався нападами бронхіальної астми і високим вмістом еозинофілів. Перебіг бронхіальної астми був важким, що дозволило виділити певний клінічний варіант захворювання, вказавши на його несприятливий прогноз. У 1951 р. J. Churg і L. Strauss описали це

захворювання як варіант вузликового поліартеріїта у хворих з бронхіальною астмою, еозинофілією і системними васкулітами (синдром Чарга-Стросса).

Основні діагностичні критерії:

- бронхіальна астма (обов'язково)
- еозинофілія $> 10\%$
- позасудинна еозинофілія
- алергія в анамнезі
- синусити
- летючі легеневі інфільтрати
- моно- або полінейропатія.

Якщо 4 критерії з 6 - чутливість 85%, специфічність 99,7%.

При синдромі Чарга-Стросса виділяють три періоди захворювання:

1. продромальний період (характеризується алергічним ринітом, полінозом, бронхіальною астмою (триває до 10 років);
2. наступний період проявляється периферичною і тканинною еозинофілією, еозинофільною пневмонією, еозинофільним гастритом;
3. третій період характеризується переважанням клініки системного васкуліту.

Гранулематоз Вегенера

Синдром Вегенера (гранулематоз Вегенера) - гранулематозно-некротичний васкуліт з переважним ураженням респіраторної системи та нирок.

У 1897 р. у статті «Ілюстрації випадку швидкого руйнування носа й обличчя» у British Medical Journal шотландський оториноларинголог Peter McBride уперше описав невідомий стан. У 1931 р. Heinz Karl Ernst Klinger описав хворого з деструктивним синуситом, нефритом і дисемінованим васкулітом, вважаючи, що має справу з вузликовим поліартеріїтом. У 30-ті роки ХХ сторіччя на балтійському узбережжі Німеччини патолог Friedrich Wegener проводив свої перші спостереження аутопсій гранулематозу. Він стверджував, що захворювання було спричинене респіраторною інфекцією, яка призвела до сепсису. Перша стаття дослідника називалася «Про генералізоване септичне ураження судин» (F. Wegener. uber generalisierte, septische Gefusserkrankungen. Verhandl Deutsch Gesellsch Pathol, 1936).

Захворюваність невисока: щороку виявляється 8 випадків на 1 000 000.

Захворювання може початися в будь-якому віці, але найчастіше розвивається в осіб 30–50 років. Діти хворіють рідко. Дещо частіше хворіють чоловіки. В основному ГВ виникає у представників європеїдної раси.

Є повідомлення голландських учених (C.G. Kallenberg, J.W. Cohen

, 1995, 2000) про значення інфікованості слизової порожнини носа *Staphylococcus aureus* як можливого фактора ризику ГВ. Серед пацієнтів, у яких виявляють носійство *Staphylococcus aureus*, у 7 разів вища частота рецидивів.

Діагностичні критерії:

- запальний процес у придаткових пазухах носа
- субфарингеальний, трахеальний або ендобронхіальний стеноз
- патологічні зміни на рентгенограмі або КТ грудної клітки (множинні інфільтрати, плеврити)
- порушення з боку аналізів сечі (гематурія, значна протеїнурія)
- гранулематозне запалення при біопсії (нефропатії)
- позитивне забарвлення на пр3-АНЦА або ц-АНЦА

Інші симптоми: коронарит, міокардит, міозит, поліартрит, абдомінальний синдром, ураження центральної і периферичної нервової системи.

Виділяють 4 стадії перебігу хвороби:

I — риногенний гранулематоз (гнійно-некротичний, виразково-некротичний риносинусит, назофарингіт, ларингіт, деструкція кісткової і хрящової перетинки носа, очних ямок);

II — легенева стадія (поширення процесу на легеневу тканину);

III — генералізоване ураження (ураження дихальних шляхів, легенів, нирок, серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту (афтозний стоматит, глосит, диспептичні розлади));

IV — термінальна стадія (ниркова і легенево-серцева недостатність, що призводить до загибелі хворого протягом року від початку хвороби).

Геморагічний васкуліт (капіляротоксикоз, хвороба Шенлейна-Геноха, анафілактоїдна пурпура) – системне ураження капілярів, артеріол, венул, головним чином шкіри, суглобів, черевної порожнини та нирок.

Частота становить 23-25 випадків на 10 тис. населення; частіше хворіють діти від 4 до 7 років, співвідношення хлопчиків і дівчат - 2:1.

Описаний Хеберденом у 1801 р.; у 30-ті роки XIX сторіччя Шенлейн описав типову висипку, яка поєднується з суглобовими проявами, а Генох у 70-ті рр. XIX ст. відмітив зв'язок цього захворювання з шлунково-кишковими та нирковими проявами. Термін "геморагічний васкуліт" застосовується з 1953 р.

Велику роль у виникненні геморагічного васкуліту відіграють інфекції, особливо ангіни, ГРВІ, ревматизм, а також введення вакцин та сироваток. Рідше захворювання розвивається на фоні харчової та лікарської непереносимості, переохолодження та інших несприятливих впливів зовнішнього середовища.

I. Клінічні форми (синдроми):

- шкірна (проста)
- шкірно-суглобова
- шкірно-абдомінальна й абдомінальна
- шкірно-ниркова та ниркова
- змішана форма
- з ангіоневротичними набряками

II. Варіанти перебігу: гострий (4-5 тижнів), підгострий (6-12 тижнів), затяжний (3-8 міс.), рецидивуючий (світлі проміжки більше 1 міс.), хронічний (9 міс. – 1 рік), блискавичний (декілька годин або діб)

III. Ступінь тяжкості: легка, середньо-важка, важка

IV. Ступені активності: I, II, III ступ.

Ускладнення: кишкова непрохідність, перфорації, перитоніт, панкреатит, ДВЗ-синдром, постгеморагічна анемія, тромбози та інфаркти в органах, в тому числі церебральні розлади, неврити, перекрут сім'яного канатика.

Діагностичні критерії (Американський коледж ревматології, 2008):

- пурпура, що пальпується (плямисто-папульозна висипка)
- дифузний біль у животі
- артрит або артралгія
- залучення нирок (гематурія, протеїнурія)
- наявність депозитів Ig A при біопсії

Частота клінічних проявів:

- пурпура, що пальпується (плямисто-папульозна висипка) – 99%
- дифузний біль у животі – 31%
- артрит (46%) або артралгія – 73%
- залучення нирок (гематурія, протеїнурія) – 29%:
 - * мікрогематурія – 25%,
 - * макрогематурія – 3%,
 - * протеїнурія < 1 г/л – 15%
 - * протеїнурія > 1 г/л – 3%
 - * нефротичний синдром – 2%
 - * гіпертензія – 3%
- + орхіт - 7%, неврологічні прояви – 3%.



Специфічного лікування васкулітів немає.

Лікування:

Руховий режим. У гострий період хвороби необхідно різке обмеження рухової активності (постільний режим) до стійкого зникнення висипань; через 5-7 днів після останніх висипань режим поступово стає менш суворим. У середньому тривалість такого режиму становить 3-4 тижні.

Дієта. Дуже важливо виключити додаткову сенсibiliзацію хворих, в т.ч. і харчовими алергенами, тому необхідна елімінаційна (гіпоалергенна) дієта: виключаються екстраактивні речовини, яйце, шоколад, кава, цитрусові, ягоди, червоні яблука, здоба, продукти консервування. При абдомінальному синдромі показана дієта № 1, при важкому нефриті - дієта № 7 (без солі, за показаннями без м'яса та сиру) з поступовим переходом на гіпохлоридну дієту, додаючи сіль в готові страви з розрахунку 0,5 г /добу., через 1,5-2 місяці - 3-4 г на добу.

Ентеросорбція показана при всіх клінічних формах геморагічного та гіперсенситивного васкулітів, враховуючи механізм її дії: зв'язування біологічно активних речовин і токсинів в просвіті кишечника (смекта, ентеросгель).

Антигістамінні препарати – при всіх формах васкулітів доцільні при наявності в анамнезі у хворого харчової та лікарської алергії (цетиризин, лоратадин).

Терапія глюкокортикоїдами (ГКС) – з метою імуносупресивної та протизапальної дії. Показання до терапії глюкокортикоїдами наступні: поширені висипання з вираженим тромбогеморагічним компонентом і некрозами або вираженим ексудативним компонентом висипань; важкий абдомінальний синдром; нефрит з нефротичним синдромом. Добова доза

преднізолону – 1-2 мг/кг. Тривалість застосування ГКС і схема відміни визначаються формою васкуліту. Раннє призначення ГКС дозволяє швидше купувати вищевказані клінічні симптоми, скоротити загальний курс терапії, але підвищує ризик виникнення хронічного гломерулонефриту.

Антиагрегантна терапія - сприяє покращенню мікроциркуляції за рахунок блокади агрегації тромбоцитів (курантіл, трентал, тіклід, плавекс).

Антикоагулянтна терапія – при важких формах васкулітів з гіперкоагуляцією (гепарин).

Мембраностабілізатори – рутин (аскорутин).

Антибактеріальна терапія - доцільна при: супутній інфекції; загостренні хронічних вогнищ інфекції; хвилеподібному перебігу (як терапія ex juvantibus); формуванні нефриту (макроліди).

Інфузійна терапія - використовується для поліпшення реологічних властивостей крові і периферичної мікроциркуляції: при вираженому тромбогеморагічному компоненті пурпури, ангіоневротичному набряку та важкому абдомінальному синдрому.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) - при хвилеподібному перебігу пурпури, переважно з геморагічним компонентом за наявності протипоказань до терапії ГКС (ортофен, вольтарен, диклофенак, ацетилсаліцилова кислота).

Противірусна терапія - ламівудин, рибавірин.

Інгібітори ФНП-α – етанерцепт (дослідження з його ефективності проведені лише при гранулематозі Вегенера).

Антиметаболіти – для протизапальної та імуномодуючої дії у хворих з нефритом (плаквеніл).

Цитостатики - в наступних ситуаціях: при наявності протипоказань до терапії ГКС, при швидко прогресуючому перебігу васкуліту, при рецидиві нефриту з макрогематурією, при неефективності раніше проведеної терапії (азатіоприн, циклофосфамід, метотрексат).

Реабілітація дітей з васкулітами спрямована на профілактику рецидивів захворювання і включає наступне:

- диспансерне спостереження.
- виявлення і санація хронічних вогнищ інфекції.
- лікування супутніх захворювань.
- відведення від профілактичних щеплень на 3-5 років.

Прогноз: Близько 1/3 хворих мають рецидивуючий перебіг захворювання (в середньому 1-6 рецидивів за наступні 18 міс.). Близько 2-5% хворих мають у подальшому захворювання нирок. Летальність залежить від форми васкуліту (67-90% при гранулематозі Вегенера і 3-6% при геморагічному васкуліті).

ГИСТИОЦИТОЗЫ У ДЕТЕЙ

Ю.В. Одинец, И.Н. Поддубная, Е.А. Панфилова

Харьковский национальный медицинский университет

«Гистиоцитоз Х» — это собирательный термин для группы заболеваний, в основе которых лежит диффузная или очаговая пролиферация клеток Лангерганса (внутриэпидермальных макрофагов). Клетки Лангерганса сливаются в гигантские многоядерные клетки и вместе с эозинофилами образуют гранулемы. Характерно поражение костей (остеолитические очаги) и кожи (от отека и сыпи до изъязвления и некроза).

В начале XX века различные варианты этого заболевания были охарактеризованы как самостоятельные нозологические формы. В 1953 г. L. Lichtenstein объединил ранее описанные варианты под общим названием «Гистиоцитоз Х». В 1973 г. С. Nezelof с соавт. идентифицировали гистиоциты из очагов поражения как клетки, несущие структурно-функциональные маркеры эпидермальных клеток Лангерганса. В 1987 г. историческое название “Гистиоцитоз Х” было предложено заменить термином “Гистиоцитоз из клеток Лангерганса”, так как последний отражает гистогенетическое происхождение клеток, составляющих морфологическую и патофизиологическую основу данного заболевания. Патологические клетки Лангерганса (КЛ) представляют собой гистиоциты, содержащие гранулы Вирбека, которые выглядят как цитоплазматические органеллы в форме теннисной ракетки с прозрачной центральной зоной и служат диагностическим признаком гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ГКЛ). Гистиоцитоз из клеток Лангерганса - редкое заболевание, в детском возрасте встречается с частотой 3-4 случая на 1 миллион детского населения в год, у взрослых – еще реже, с частотой, не превышающей 1: 560 000 взрослых.

Этиология и патогенез. Обсуждаются иммунопатологическая и опухолевая природа заболевания. В пользу иммунопатологической природы ГКЛ свидетельствует высокая частота спонтанных ремиссий, низкая летальность (у детей – 15%, у взрослых – 3%), отсутствие хромосомных аномалий в клетках из очагов поражения. В пользу опухолевой природы - клональный характер пролиферации клеток Лангерганса в очагах поражения. В патогенезе разнообразных клинических и морфологических проявлений ГКЛ ведущая роль отводится цитокинам, которые продуцируются Т-лимфоцитами и клетками Лангерганса в очагах поражения и опосредуют локальное накопление клеток воспалительного инфильтрата (эозинофилы, макрофаги, гигантские многоядерные клетки), разрушение и восстановление окружающих нормальных тканей.

Различают три формы лангергансоклеточного гистиоцитоза: болезнь Хенда — Шюллера — Крисчена, болезнь Абта — Леттерера — Сиве, болезнь Таратынова, или эозинофильная гранулёма. Заболевания

отличаются как по течению, так и по прогнозу, но так как это три формы одного заболевания, могут наблюдаться их взаимные переходы.

Классификация.

Моносистемный ГКЛ:

- одноочаговое поражение костей скелета,
- многоочаговое поражение костей скелета,
- изолированное поражение кожи,
- поражение одной или нескольких групп лимфатических узлов.

Полисистемный ГЛК:

- с дисфункцией жизненно важных органов,
- без дисфункции жизненно важных органов.

Стадирование ГКЛ:

- Группа А: только кость или кость с вовлечением первичного звена лимфатических узлов, собирающих лимфу из данной зоны и/или с вовлечением прилежащих мягких тканей.
- Группа В: кожа и/или другие слизистые оболочки только/или с вовлечением связанных поверхностных лимфатических узлов.
- Группа С: мягкие ткани и внутренние органы, исключая все выше перечисленное и мультисистемные заболевания, с вовлечением специфических тканей легких, лимфоузлов, головного мозга.
- Группа Д: мультисистемные заболевания в сочетании с вышесказанным, с вовлечением кожи, костного мозга, костей.

Система стадирования по Greenberger:

- - Стадия I: а) единичный очаг в кости;
- б) множественные очаги в одной кости или в разных.
- - Стадия II: возраст 24 месяца при диагностике и наличие одного или нескольких пораженных органов и систем: несахарный диабет, зубы и десны, лимфоузлы, кожа (себорея), любой участок тела; небольшое поражение легких (например, на рентгенограмме грудной клетки виден инфильтрат при отсутствии клинических симптомов или больших опухолей); единичные очаги в костном мозге.
- - Стадия III: а) возраст менее 24 мес. при диагностике с поражением любой системы, упомянутой в стадии II, или:
- б) возраст более 24 мес. с поражением печени и(или) селезенки, массивное поражение лимфоузлов (узлы 5х5х5 см в нескольких местах выше или ниже диафрагмы), большое поражение легких во всех зонах с явным фиброзом, поражение костного мозга.
- - Стадия IV: селезенка пальпируется более 6 см ниже реберного края, лихорадка дольше 1 мес. с поражением каких - либо из органов и систем, упомянутых выше, или всех этих органов и систем, или без такого поражения.
- - Стадия V: особый моноцитоз в периферической крови (более 20%) помимо признаков стадий III - IV.

Пересмотренная система Lahey:

- - Дисфункцию печени констатируют в том случае, если имеется гипопропротеинемия (менее 55 г/л общего белка и(или) менее 25 г/л альбумина), асцит или гипербилирубинемия (общий билирубин сыворотки более 1,5 мг/дл).
- - Дисфункцию легких констатируют в том случае, если имеются учащенное дыхание, одышка, цианоз, кашель, пневмоторакс или выпот в плевре.
- - Дисфункцию гемопоэза констатируют, если имеется анемия (гемоглобин менее 100 г/л), лейкопения (число лейкоцитов менее $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$), нейтропения (число нейтрофилов менее $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$) или тромбоцитопения (число тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$).
- - Благоприятный прогноз ассоциируется с отсутствием дисфункции органов и систем. Неблагоприятный прогноз ассоциируется с наличием дисфункции одной или нескольких систем.

Группы риска по классификации Юго-западной онкологической группы: дисфункция органов определяется по системе Lahey. Больные без дисфункции органов старше 2 лет относятся к группе низкого риска. Группа промежуточного риска включает детей до 2 лет без дисфункции органов. Больные любого возраста с поражением органов относятся к группе высокого риска.

Система стадирования по Osband

Фактор:	Очки:
• возраст в момент выявления:	
более 2 лет	0
менее 2 лет	1
• число пораженных органов:	
менее 4	0
более 4	1
• наличие дисфункции печени, легких	
• или системы гемопоэза, по определению Lahey:	
нет	0
есть	1
Стадия:	
I	0
II	1
III	2
IV	3

Болезнь Абта - Леттерера - Сиве чаще встречается у детей раннего возраста. Развивается остро, протекает с высокой лихорадкой, кожными высыпаниями (папулы в области грудины, позвоночника с желтоватыми корочками, геморрагии, мокнутие, себорея), гепатоспленомегалией, генерализованным увеличением лимфатических узлов, отитами и/или мастоидитами, поражением легких (интерстициальная пневмония),

поражением плоских костей, несхарным мочеизнурением, экзофтальмом, повышенной СОЭ, нейтрофильным лейкоцитозом. На рентгенограммах - деструктивные изменения в костях.

Болезнь Хенда - Шюллера - Крисчена поражает детей любого возраста. Типичны дефекты костей черепа или/и таза, экзофтальм, несхарный диабет. Могут наблюдаться и сочетания других признаков, что связано с преимущественным поражением тех или других органов: ожирение, отставание в физическом развитии, гепатомегалия, лимфаденопатия, петехиальная сыпь, себорея, изменения в легких, стоматиты. В крови определяется лейкоцитоз, эозинофилия, увеличение количества ретикулярных и плазматических клеток, повышенная СОЭ, гиперхолестеринемия, гипоальбуминемия, гиперглобулинемия, гипербеталипопротеинемия. Часто присоединяется вторичная инфекция.

Болезнь Таратынова (эозинофильная гранулема) наблюдается преимущественно у детей школьного возраста. Типичны: общая слабость, повышенная утомляемость, пониженный аппетит, боль в костях (поражаются как плоские, так и трубчатые кости), повышенная СОЭ, иногда эозинофилия. В ряде случаев болезнь протекает бессимптомно и заканчивается самопроизвольным излечением. На рентгенограммах костей обнаруживаются очаги деструкции, чаще округлой или овальной формы без зон склероза. В незначительном числе случаев клиническая картина болезни более яркая: несхарное мочеизнурение, экзофтальм, гепато- или гепатоспленомегалия, анемия, различные изменения кожи и др.

Клиническая симптоматика и исходы ГКЛ варьируют от спонтанно излечивающихся одиночных очагов поражений до быстро прогрессирующих диссеминированных форм, приводящих к полиорганной недостаточности. Наиболее часто встречаются одиночные или множественные поражения костей, преимущественно свода черепа, голеней, ребер, таза, позвонков, нижней челюсти. Поражение костей проявляется болями и опухолью, исходящей из очага деструкции. При расположении очагов в верхней и нижней челюсти наблюдается выпадение зубов. Поражение височной кости и сосцевидного отростка сопровождается развитием среднего отита. Характерным проявлением ГКЛ служит развитие несхарного диабета, который изредка сочетается с дисфункцией передней доли гипофиза или гипоталамической дисфункцией (ожирение, аменорея). В 30-40% случаев встречаются поражения кожи: дерматозы папулодесквамозного, себорейного, экзематозного и реже ксантоматозного типов. Лимфатические узлы поражаются у детей в 20-30% случаев, у взрослых — значительно реже (4%). При расположении патологических очагов ретроорбитально наблюдается одно- или двусторонний экзофтальм.

Поражение легких является редким (2%) начальным и частым (60%) поздним, прогностически неблагоприятным симптомом у детей. Напротив, у 50-60% взрослых больных ГКЛ наблюдается изолированное поражение легких, которое протекает бессимптомно и выявляется при случайных

рентгенологических исследованиях в виде очаговой диссеминации на фоне усиленного и сетчато-тяжистого легочного рисунка. По мере прогрессирования ГКЛ появляются клинические симптомы в виде непродуктивного кашля и одышки при физической нагрузке. Следующая стадия поражения легких характеризуется фиброзным замещением очагов поражения: рентгенологически нарастают изменения легочного рисунка с грубой деформацией его, возникают эмфизематозные изменения в виде булл, формируется картина "сотового легкого". Эти изменения локализуются, как правило, по периферии верхнего и среднего легочных полей и являются причиной рецидивирующих спонтанных пневмотораксов. Поздняя фиброзно-склеротическая стадия ГКЛ легких проявляется симптомами дыхательной недостаточности и хронического легочного сердца. Заболевание в этой стадии утрачивает характерные морфологические и рентгенологические черты: картина "сотового легкого" служит отображением фиброзирующего альвеолита, не имеющего специфических черт исходного процесса.

Лабораторная диагностика включает:

- анализ крови клинический + гематокрит + тромбоциты,
- функциональные пробы печени,
- протеинограмму,
- коагулограмму,
- рентгенографию грудной клетки,
- скелетогамму,
- УЗИ внутренних органов,
- КТГ,
- сцинтиграфию костей с технецием,
- ЯМР, если рентгенограмма и сцинтиграфия с технецием негативны,
- костномозговую пункцию и биопсию,
- определение функции легких, бронхоальвеолярный лаваж, биопсию легких,
- исследование тонкого кишечника с биопсией (по показаниям),
- биопсию печени (для дифференциальной диагностики с циррозом),
- рентгенографию челюстей, консультацию хирурга,
- исследование гормонального статуса,
- консультацию ЛОР-врача и аудиограмму (по показаниям).

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с остеомиелитом, костной формой туберкулеза, остеосаркомой, нейробластомой, фиброзной остеодистрофией, лимфомой, лимфогранулематозом, лейкозом, гликолипидозами (болезнь Гоше и Нимана- Пика), портальной гипертензией.

Лечение. Химиотерапия показана пациентам с вовлечением в патологический процесс более чем трех органов, так как повышается частота летального исхода; пациентам с признаками дисфункции органов; пациентам с рецидивом и/или прогрессированием процесса, несмотря на изначальную минимальную терапию.

1 этап лечения: пульс-терапия высокими дозами метилпреднизолона: 30 - 40 мг/кг/ день в/в 3 дня подряд, повторяется каждые 3 - 4 недели 2 раза. Показания к проведению: проводится всем пациентам с ГКЛ, для которых вообще показана ХТ; как попытка избежать облучения; как терапия при прогрессировании заболевания, если нет ответа на другую цитотоксическую и изначальную глюкокортикостероидную терапию.

2 этап лечения проводится при отсутствии ответа или при прогрессировании заболевания, включает винбластин 6 мг/м²/неделю в/в 12 недель и преднизолон 1 мг/кг/день внутрь 12 недель.

3 этап лечения. При отсутствии ответа или прогрессировании заболевания показана следующая терапия:

-цитозар 100 мг/м² подкожно 1, 2, 3, 4 дни недели - 0, 2, 5, 8, 12, 17, 23, 29, 35 недели;

- винкристин 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в 1 раз в неделю числом 0, 2, 5, 8, 12, 17, 23, 29, 35 недели;

- преднизолон внутрь 40 мг/м² 4 недели, затем 20 мг/м² - до 46 недели, затем с 46 по 52 неделю постепенное снижение дозы. Эта схема приводит к развитию ремиссии у 60 - 65% пациентов.

При слабом ответе или развитии рефрактерного заболевания могут быть предложены введение вилпезида-16 или комбинированная терапия винкристином, циклофосфамидом, адриамицином и преднизолоном:

-вилпезид-16 100 - 150 мг/м²/день в/в 2-часовой инфузией 3 дня подряд, каждые

3- 4 недели и последний 3-й месяц в зависимости от ответа;

- винкристин 1,5 мг/м² в/в в 8, 15, 22, 29 дни;

- циклофосфамид - 400 мг/м² в/в - 15 и 29 дни;

- адриамицин - 20 мг/м² в/в - 1, 2 дни;

- преднизолон 40 мг/м² внутрь 1 - 29 дни.

Частота введения - каждые 4 недели; общее число курсов - 9.

Экспериментальные методы лечения ГКЛ включают 2-хлордеоксиаденозин, ретиноиды, талидомид, циклоспорин А, интерферон-альфа, однако, ни один из перечисленных препаратов не имеет доказанной эффективности.

Не оправдано применение цитостатической химиотерапии при одиночных очагах поражения и в случае неактивного ГКЛ с наличием необратимых осложнений (например, несахарный диабет, фиброз легких). Не обоснован частый (более 1-2 раз в 12 месяцев) рентгенологический контроль над состоянием очагов поражения в костях.

Прогноз. При одноочаговом ГКЛ и многоочаговом поражении костей – прогноз благоприятный, угрозы для жизни нет, возможны спонтанные ремиссии. При полисистемном ГКЛ общая выживаемость составляет 80% у детей и - 95-97% у взрослых. При развитии необратимых осложнений (эндокринопатии, поражение слухового или зрительного нервов в результате компрессии гранулематозной тканью, фиброз легких, склерозирующий холангит) прогноз определяется степенью дисфункции

пораженного органа. Смертельный исход при гистиоцитозе обычно является следствием дыхательной или сердечной недостаточности.

Полиморфизм клинических проявлений, отсутствие патогномоничных клинических проявлений создают трудности диагностики заболевания. Порой, даже гистологическое исследование не всегда дает правильный ответ, что диктует необходимость проведения многократных морфологических исследований разных участков пораженных органов.

В качестве иллюстрации приводим выписку из истории болезни.

Мальчик М., 15 лет, впервые поступил в гематологическое отделение ГДКБ № 16 г.Харькова 8.12.2009 г. с диагнозом: диффузная В-крупноклеточная лимфома. При поступлении предъявлял жалобы на отеки левой подвздошной кости, повышенную потливость, периодическое повышение температуры до 37,8°C. Физическое развитие соответствовало возрасту.

Из анамнеза известно, что ребенок болен с марта 2007 г., когда впервые после травмы (ребенок спрыгнул со 2 яруса кровати) появились боли в пояснице; был обследован в институте ортопедии, где диагностирован компрессионный перелом X грудного позвонка III степени. На рентгенограмме отмечалась деструкция тела X грудного позвонка, местами с наличием очагов склероза, замыкательные пластинки частично разрушены. Заключение: вероятно наличие эозинофильной гранулемы Th10-Th11. Получал лечение: массаж спины, съемный ортез на грудной отдел позвоночника. На протяжении года деформация позвоночника не увеличивалась, рентгенологически костная деструкция не отмечалась.

Повторно поступил в детское отделение института ортопедии в июне 2008 г. с жалобами на боли в левой половине грудной клетки, усиливающиеся при дыхании. Объективно у ребенка отмечалась незначительная припухлость в области 4 ребра слева от парастернальной до среднеключичной области. В сыворотке крови повышены уровни кислой фосфатазы до 10,7 ед и щелочной фосфатазы до 14,5 ед. На рентгенограмме от 29.05.2008 г. - литическая деструкция переднего отдела 4 ребра с нечеткими неровными контурами с мягкотканым компонентом на месте разрушенного отдела ребра. Заключение: новообразование с инфильтративным типом роста 4 ребра слева. 06.06.2008 г. проведена открытая биопсия 4 ребра слева. Патоморфологическое заключение: микроскопическое строение фрагмента ребра с клеточным костным мозгом и расширенными полнокровными синусоидами.

Третий раз поступил в ноябре 2009 г. с жалобами на боли в левой половине таза. Локально определялась припухлость в области крыла левой подвздошной кости, слабо болезненная при пальпации. В глубине пальпировалось упругое мягкотканое образование по наружной поверхности переднего отдела левой подвздошной кости размером 5х8х3

см. В клиническом анализе крови отмечалось повышение палочкоядерных нейтрофилов до 14% и СОЭ до 21 мм/час. На обзорной рентгенограмме таза определялся участок деструкции со значительным вздутием по наружному краю тела и крыла подвздошной кости слева. По сравнению с предыдущей рентгенограммой - значительное прогрессирование процесса. Очаговые деструкции в вертеле правой бедренной кости, отслоение периоста по медиальному краю правой бедренной кости с деструкцией кортикального слоя. Заключение: рентгенологическая картина множественного гранулематозного процесса (множественная эозинофильная гранулема, гистиоцитоз X). На КТ отмечался множественный очаговый процесс костей таза и правого бедра. Клинически был диагностирован гистиоцитоз, эозинофильная гранулема. Однако, по данным иммуногистохимии биоптата подвздошной кости диагностирована диффузная В-крупноклеточная лимфома, в связи с чем ребенок направлен в ГДКБ № 16 г.Харькова.

При поступлении состояние средней тяжести, самочувствие удовлетворительное. Периферические лимфоузлы единичные, мелкие. Отмечалась отечность левой подвздошной кости, исчезнувшая в динамике. Кожа и зев чистые. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень - у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Клинический анализ крови от 9.12.2009 г.: Нв - 146 г/л, эр. - $4,8 \cdot 10^{12}$ /л, ц.п. - 0,9, тромб. - $354 \cdot 10^9$ /л, лейкоц. - $7,2 \cdot 10^9$ /л, п/я - 1%, с/я - 60%, эоз. - 1%, баз. - 1%, лимф. - 30%, мон - 7%, СОЭ - 14 мм/час. Клинический анализ мочи от 14.12.2009 г.: отн.плотн. - 1015, белок - едва заметные следы, сахар не обнаружен, лейкоциты - 5-6 в поле зрения, местами - скопления до 60 в поле зрения, слизь - немного. Сахар крови - 4,9 ммоль/л. Функциональные пробы печени от 9.12.2009 г.: АЛТ - 0,25 ммоль/л, щелочная фосфатаза - 3,1 ед, тимоловая проба - 1,8 ед, билирубин общий - 13,0 мкмоль/л, прямой - 3,0 мкмоль/л, непрямой - 10 мкмоль/л. ЭКГ: синусовая тахикардия, нарушение процессов реполяризации в миокарде. Протеинограмма от 9.12.2009г.: общий белок - 73 г/л, альбумины - 44,3%, глобулины: α_1 - 7,5%, α_2 - 10,6%, β - 13,1%, γ - 24,5%. Острофазовые показатели от 9.12.2009 г.: гликопротеиды - 0,826 ед.опт.пл., серомукоид - 10,2 ед.опт.пл. Группа крови - 0(I), Rh-отр. В миелограмме от 10.12.2009 г.: бластные клетки - 2%, в препарате костного мозга небольшое количество клеточных элементов, представленных преимущественно зрелыми клетками. Мегакариоциты - единичные в препарате. УЗИ: сердце - патологии не выявлено; печень до 2 см увеличена в размерах, эхоструктура не нарушена; желчный пузырь - в норме; поджелудочная железа с ровными контурами, эхоструктура неоднородная; селезенка, почки, мочевого пузырь - патологии не выявлено. По данным иммуногистохимического исследования подвздошной кости - диффузная В-крупноклеточная лимфома.

Выписка из истории болезни с гистологическими препаратами направлена на консультацию главному детскому гематологу МОЗ

Украины Донской С.Б. Заключение (5.01.2010 г.): по совокупности клинико-рентгенологических и патоморфологических данных в настоящий момент не представляется возможным однозначно дифференцировать патологический процесс (ГКЛ или крупноклеточная лимфома с поражением костей?). Рекомендована повторная биопсия участка пораженной костной ткани с целью верификации процесса гистологическим и иммуногистохимическим методами исследования.

20.01.2010 г. ребенку проведена повторная открытая биопсия крыла левой подвздошной кости, трепанобиопсия проксимального отдела правой бедренной кости. Послеоперационный период протекал гладко. Рана зажила первичным натяжением. Патогистоморфологическое заключение: микроскопически обнаруживаются изменения, характерные для злокачественной лимфомы. Иммуногистохимическое исследование препаратов не представляется возможным из-за качества препаратов. С учетом клинико-лабораторных данных у ребенка имеет место диффузная неходжкинская лимфома с поражением костей, IV стадия, III терапевтическая группа, подгруппа КЗ. Было показано проведение курса активной химиотерапии по протоколу НХЛ ДГЛУ 2000.

Клинический анализ крови от 25.02.2010 г.: Нв - 124 г/л, эр. - $4,69 \cdot 10^{12}$ /л, ц.п. - 0,79, тромб. - $310 \cdot 10^9$ /л, лейкоц. - $5,61 \cdot 10^9$ /л, п/я - 1%, с/я - 46%, эоз - 4%, лимф. - 43%, мон. - 6%, СОЭ - 29 мм/час. Острофазовые показатели от 25.02.2010 г.: гликопротеиды - 0,466 ед.опт.пл., серомукоид - 6,1 ед.опт.пл. (норма 3-5). Протеинограмма от 25.02.2010 г.: общий белок - 72 г/л, альбумины - 50,1%, глобулины: α_1 - 6,3%, α_2 - 5,1%, β - 8,0%, γ - 30,5%. Мочевая кислота крови от 25.02.2010 г. - 0,63 ммоль/л (0,165-0,39). Геморенальные пробы от 25.02.2010 г.: мочевины крови - 2,7 ммоль/л, креатинин крови - 69 мкмоль/л. Функциональные пробы печени 25.02.2010 г.: АЛТ - 0,25 ммоль/л, щелочная фосфатаза - 4,1 ед, тимоловая проба - 2,0 ед, билирубин общий - 16,0 мкмоль/л, прямой - 5,0 мкмоль/л, непрямой - 11 мкмоль/л. Сахар крови - 4,3 ммоль/л. Клинический анализ мочи от 25.02.2010 г.: отн.плотн. - 1023, белок не обнаружен, сахар не обнаружен, лейкоциты - 5-8 в поле зрения, эритроциты - единичные в препарате, соли оксалатов - увеличенное количество, слизь - умеренное количество.

Исследование костного мозга из грудины и правой подвздошной кости от 26.02.2010 г.: в препарате костного мозга умеренное количество клеточных элементов; мегакарициты представлены формами разной степени зрелости, иные зрелые - без свободно лежащих тромбоцитов.

Рентгенограмма тазобедренных суставов и трубчатых костей нижних конечностей в прямой проекции от 1.03.2010 г.: на фоне варусной деформации правого бедра определяется умеренно выраженная остеопения правой бедренной кости, истончение коркового слоя по внутренней поверхности правого бедра. Суставная поверхность головки бедра не изменена, шейка укорочена, вколочена в тело головки. У основания тела головки бедра и большого вертела определяются очаги просветления размером от 0,2 до 1,2 см. В верхней трети медиальной поверхности бедра

периостальные наслоения с участками деструкции. Форма и величина левой бедренной кости не изменена. Мягкие ткани увеличены в объеме, повышены в интенсивности. УЗИ внутренних органов от 1.03.2010 г.: Сердце – морфофункциональные параметры соответствуют возрасту, гемодинамика удовлетворительная. Поджелудочная железа – 21-8-14 мм (норма), эхогенность обычная, структура неоднородная. Печень, селезенка, желчный пузырь, почки – соответствуют возрасту, структура сохранена. Признаки дисметаболической нефропатии. Заключение: Панкреатопатия. Признаки дисметаболической нефропатии.

КТ от 01.2010 г.: на серии МР-томограмм определяется образование, вероятно, исходящее из крыла левой подвздошной кости (с поражением практически всего крыла) и распространяющееся как внутрь в правую подвздошную область, так и наружу с поражением окружающей мышечной ткани, образование распространяется на тело подвздошной кости, лонную кость слева. Кортикальный слой местами разрушен. Размеры образования 14х,4х5 см, неоднородной ячеистой структуры, в динамике размеры образования без значительных изменений. Аналогичный процесс определяется в правой бедренной кости с поражением головки, шейки и диафиза на видимом протяжении, с наличием мягкотканного компонента. Суставные щели в тазобедренных суставах сужены с дегенеративными изменениями структуры гиалинового хряща. Динамики от предыдущего исследования также нет. Заключение: множественное поражение костных структур указанной локализации без выраженной динамики – более вероятен гистиоцитоз. Вторичный деформирующий двусторонний коксартроз.

С 26.03.2010 г. по 30.03.2010 г. проведен блок циторедуктивной химиотерапии. На фоне введения циклофосфана и приема дексаметазона у ребенка боли в тазовых костях купировались, улучшилось самочувствие, нормализовалась температура тела.

С 31.03.2010 г. по 5.04.2010 г. проведен блок химиотерапии СС, С 27.04.2010 по 2.05.2010 года проведен блок химиотерапии АА. Осложнения - миелосупрессия, токсический гепатит, панкреатопатия, энтеропатия, дизэлектrolитные нарушения, гипопропротеинемия. Проводилась антибактериальная, гепатопротекторная терапия, получал контрикал, с заместительной целью - трансфузии СЗП, тромбоконцентрата, для стимуляции гранулопоеза - Грастим 300 мкг подкожно. С 27.04.2010 г. по 2.05.2010 г. проведен блок химиотерапии АА, осложнения - миелосупрессия, токсический гепатит. Проводилась антибактериальная, гепатопротекторная терапия, с заместительной целью - трансфузия эритроцитарной массы, для стимуляции гранулопоеза - Грастим 300 мкг подкожно.

14.05.2010 г. проведена контрольная рентгенограмма костей таза, тазобедренных суставов, бедренных костей и костей голени. На снимках - в левом крыле и теле подвздошной кости с захватом крыши вертлужной впадины участки деструкции со вздутием кости на этом уровне, размер

участка поражения 15 x 6 x 9 см. Левая межсуставная щель умеренно сужена. Головка, шейка, вертелы, бедренная кость слева не изменены, справа имеются участки просветления (деструкция), в теле правой подвздошной кости со стороны суставной щели очаговые деструкции в шейке, большом и малом вертеле, правой бедренной кости патологический вколоченный перелом (соха valga). По медиальному краю правой бедренной кости и в зоне диафиза отслаивающиеся периостальные наслоения и чередующимися участками деструкции с вовлечением в процесс уже и малого вертела. Изменений в костях голеней нет.

Учитывая отрицательную динамику со стороны костной ткани (тазобедренных суставов, бедренных костей), что может быть расценено как прогрессирование основного заболевания и, возможно, резистентность к проводимой терапии, ребенок направлен для обследования в НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина (где находился с 24.05.2010 г. по 25.05.2010 г.). Результаты обследования:

- РИД скелета (определяются очаги повышенного накопления РПФ в области грудного отдела позвоночника (Th 10-11), бокового отрезка 3 ребра слева, костей таза слева, проксимального отдела правой бедренной кости - поражение. Отмечается также диффузное повышение накопления РПФ в области проксимального отдела левой бедренной кости).

- УЗВТ – признаков опухолевого роста не выявлено.

- Пересмотрены результаты КТ от 16.03.2010 г. - с описанием представленных серий согласны.

- МРТ (описание МРТ от 09.11.2009 г. и 13.01.2010 г.: на представленных МРТ определяется деструкция костей: левой подвздошной (с внекостным компонентом), тела лонной и тела седалищной; а также правой бедренной на протяжении всех видимых отделов. За период с 09.11.2009 г. по 13.01.2010 г. – без динамики.

Больной консультирован проф. Махоновой Л.А.: учитывая давность заболевания, данные обследования, а также морфологическое заключение, у больного имеет место течение лангергансовоклеточного гистиоцитоза с поражением грудного отдела позвоночника, IV ребра слева, костей таза, правой плечевой кости, правой и левой бедренной костей.

Рекомендовано лечение по программе LCH- III:

1 фаза индукции (продолжительность 6 недель):

- Винбластин 6 мг / м² 1 раз в неделю № 6;
- Преднизолон 40 мг / м² ежедневно 4 недели с последующим снижением до полной отмены.

2 фаза индукции (начинается на 7 неделе)

- Винбластин 6 мг/м² 1 раз в неделю № 6;
- Преднизолон 40 мг / м² 1-3 день (1 день- день введения винбластина)
- 6 МР 50 мг/м² ежедневно.

Таким образом, после дообследования и консультации в г.Москве диагноз был пересмотрен в пользу лангенгарсовоклеточного гистиоцитоза.

С 3.06.2010 г. начат курс рекомендованной химиотерапии. Переносимость терапии удовлетворительная. 1.10.2010 г. окончена 2 фаза индукционной терапии.

В клиническом анализе крови: гемоглобин - 119 г/л, эр - $4,13 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты - 180×10^9 /л, лейкоциты - $2,07 \times 10^9$ /л, п/я - 6%, с/я - 36%, эозинофилы - 1%, баз. - 0,01%, лимф. - 50%, моноциты - 7%, СОЭ - 6 мм/час. Функциональные пробы печени от 30.09.2010 г.: АЛТ - 0,2 ммоль/л, щелочная фосфатаза - 4,3 ед., тимоловая проба - 1,6ед., билирубин общий - 15,0 мкмоль/л, прямой - 4,0 мкмоль/л, непрямой - 11,0 мкмоль/л. ЭКГ - синусовая тахикардия, нарушение процессов реполяризации в миокарде. Протеинограмма от 30.09.2010 г.: общий белок - 63,4г/л, альбумины - 60,1%, глобулины: α_1 - 3,9%, α_2 - 7,6%, β - 9,9%, γ - 18,5%. Острофазовые показатели от 30.09.2010г.: гликопротеиды - 0,210 ед., серомукоид - 3,8 ед. Мочевая кислота крови от 30.09.2010 г. - 0,7 ммоль/л. Креатинин крови от 21.09.2010 г. - 74 ммоль/л.

Рентгенография костей таза, тазобедренных суставов и проксимальных отделов бедренных костей от 20.09.2010 г.: отмечается значительная положительная динамика, уменьшилась площадь деструкции левой подвздошной области. Крыша левого вертлужного выступа выровнялась, вертлужная яма тазобедренного сустава не изменилась. Головки бедренных костей чёткие, ровный. Шейки бедренных костей без участков деструкции. Правый большой вертел имеет слабо выраженные очаги деструкции и контуры его почти не отличаются от левого большого вертела, не вовлечённого в процесс. Малый вертел без особенностей, слева в межвертикальном пространстве следы очагов деструкции (уменьшились в размерах и уменьшилась глубина очагов). По медиальному контуру правой бедренной кости в верхней 1/3 остались два участка около 10 мм с разрыхленной надкостницей и образования 2-х бугорков. Надкостница верхней 1/3 правого бедра утолщена, появилась варусная деформация правого бедра. Заключение: Гистиоцитоз в стадии неполной ремиссии.

В настоящее время ребенок продолжает получать рекомендованную терапию с хорошим эффектом. Переносимость лечения удовлетворительная.

Таким образом, данная история болезни демонстрирует трудности в диагностике гистиоцитоза и важность современных морфологических и инструментальных методов для определения эффективной лечебной тактики.

ЛЕЙКОЗЫ У ДЕТЕЙ

Н.И. Макеева, Т.Б. Ищенко

Харьковский национальный медицинский университет

Вопрос об этиологии лейкозов, как и других опухолей, сводится к определению наследственных или приобретенных условий, способствующих возникновению опухоли, с одной стороны, и к выяснению непосредственного события, запускающего одну клетку в безграничную пролиферацию, - с другой.

В литературе достаточно широко освещена роль ионизирующей радиации в развитии лейкозов. Существует отчетливая зависимость частоты хронического миелолейкоза, острого миелобластного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, острого эритромиелоза детского возраста от дозы воздействия ионизирующей радиации. При всех этих лейкозах доказана возможность прямого участия радиационного повреждения хромосом в развитии опухоли, так как клетки, составляющие субстрат опухоли, имеют специфические радиационные повреждения. Вместе с тем, обнаружена связь частоты индуцируемых лейкозов и возраста облучавшихся: острый лимфобластный лейкоз возникает под влиянием радиации у лиц моложе 19 лет; миелобластный - преимущественно у облученных в возрасте 30-44 лет; хронический миелоз также учащается у лиц этого возраста, хотя, кроме того, подъем заболеваемости отмечается и в группе до 9 лет.

Также доказана роль химических мутагенов в развитии лейкозов (бензола, лекарственных препаратов цитостатического действия, левомецетина, бутадiona и др.).

Много исследований проведено по изучению роли наследственности в развитии гемобластозов. Особый интерес представляют наследственные заболевания, которые сами по себе не имеют отношения к опухолевым процессам, но предрасполагают к развитию лейкозов. Прежде всего это наследственные болезни, сопровождающиеся нестабильностью генотипа - со спонтанными разрывами хромосом, нерасхождением соматических или половых хромосом (болезни Дауна, Фанкони, Тернера, синдром Клайнфелтера и др.), и болезни, связанные с дефектами иммунитета (болезни Луи-Барр, Брутона, синдром Вискотта-Олдрича и др.).

К созданию лейкемического клона приводит последовательная цепочка событий, описанных ниже.

Онкогены - клеточные гены, гомологичные ретровирусам, вызывающие злокачественные опухоли у экспериментальных животных. В настоящее время известно около 30 онкогенов в геноме человека и позвоночных, выполняющих важные функции, связанные с регуляцией пролиферации и дифференцировки в различных клеточных системах. По функциональной активности они могут быть разделены на 4 группы:

- 1) онкогены, продуктами которых являются ростовые факторы;

- 2) онкогены, отвечающие за экспрессию рецепторов к ростовым факторам;
- 3) онкогены, вырабатывающие медиаторы проведения пролиферативного сигнала с поверхности клетки через цитоплазму к ядру;
- 4) онкогены, образующие ДНК-сцепленные белки, регулирующие репликацию ДНК и усиливающие экспрессию других онкогенов.

Активация онкогенов любого из перечисленных видов, связанная с повышением продукции онкобелков, может привести к усилению пролиферации, разобщению сцепленных в норме процессов пролиферации и дифференцировки. Принципиальным свойством белков, созданных под влиянием онкогенов при трансформации клеток, является их способность заменять нормальные факторы роста и влиять на клетку. Механизмы активации онкогенов разнообразны и мало изучены. Транслокация и делеции хромосом, точечные мутации - возможные механизмы такой активации.

В опухолевых клетках может выявляться широкий спектр изменений хромосом, но некоторые перестройки закономерно сопровождают определенные нозологические формы опухолевых заболеваний, в том числе и лейкозов, и являются специфичными для этих форм. Первая из таких специфических хромосомных транслокаций была обнаружена в 1960 г. при хроническом миелоидном лейкозе - так называемая «филадельфийская» хромосома (Ph'-хромосома). Разработка дифференциальной окраски хромосом позволила получить данные о *специфических мутациях* практически при всех основных формах лейкозов: ОМЛ t (8q-; 21q +), ОЛЛ t (4q-; 11q +), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) t (22q-; 9q +) и др. У детей выделяют два типа ХМЛ - с наличием «филадельфийской» хромосомы и без нее. При последнем типе представлены моносомия хромосомы 7 (-7) и трисомия хромосомы 8 (+8).

Для лейкозов, присущих только детскому возрасту, характерны такие особенности, как преобладание исключительно острых лейкозов, среди них лимфобластных. Это связано с большой напряженностью пролиферативных процессов в системе В-лимфоцитов у плода, новорожденных и детей грудного возраста.

Новая ступень развития молекулярной онкологии позволяет глубже понять возможную этиологическую роль химических канцерогенов и роль ионизирующей радиации. Химическое и лучевое действия также направлены на генетический аппарат клетки, они могут изменять структуру ДНК, приводить к возникновению мутаций, которые способствуют активации онкогенов, и участвовать в стимуляции пролиферативных процессов как одной из ступеней неопластической трансформации.

Происхождение лейкозных клонов. Принадлежность к той или иной форме острой лейкемии определяется тем, в каком месте «гемопозитического дерева» произошли описанные события, сделавшие

клетку-предшественницу определенного вида родоначальницей лейкозного клона (рис.2).

В качестве рабочей гипотезы принято, что появление Ph'-хромосомы служит меткой происхождения лейкозного клона из ранних гемопоэтических предшественников, полипатентной стволовой клетки или близких ей. Обнаружение Ph'-хромосомы при ОЛЛ является одним из самых неблагоприятных прогностических признаков.

Расчет времени, необходимого для манифестации ОЛ, непростой, требует математического моделирования с использованием кинетических параметров роста опухоли. Минимальное время для наработки лейкомического клона, определяющегося диагностическими методами исследования - 1 год, максимальная -10 лет, а в среднем - 3,5 года.

Рост опухоли и прогрессия ОЛ. Не все клетки лейкозной опухоли при ОЛ способны к делению. Эту способность имеет только определенная, изменяющаяся в динамике заболевания, доля клеток, которая называется «ростовой фракции». Она составляет от 20 до 50% опухолевых клеток. Скорость деления лейкозных клеток с «ростовой фракции» существенно не отличается от нормальной, а величина лейкозной продукции и скорость роста лейкозной массы находятся в прямой связи с величиной «ростовой фракции». Таким образом, развитие лейкемии можно представить схематично (рис 1).

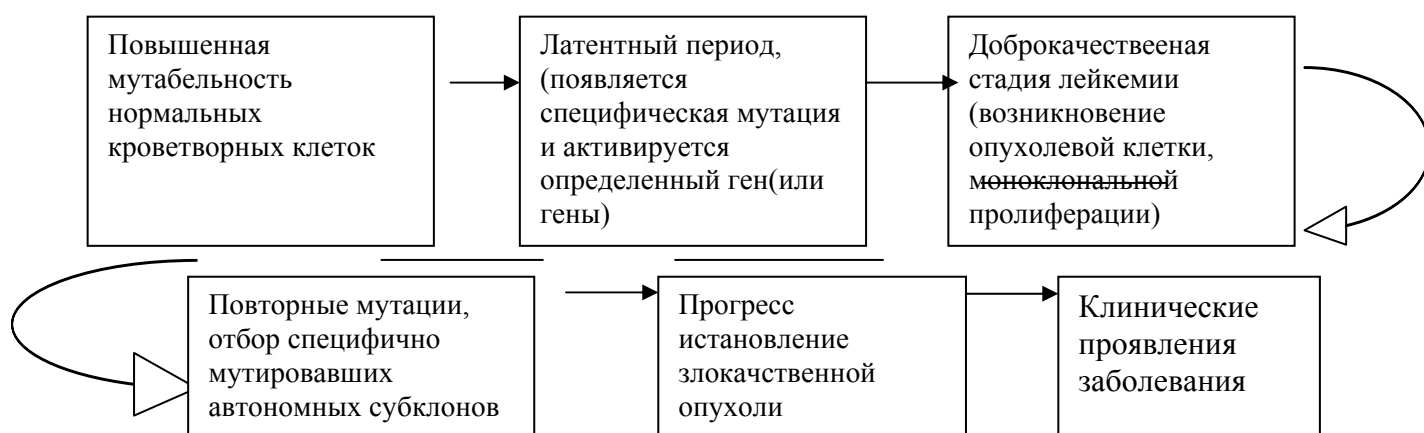


Рисунок 1 Этапы развития лейкемии

Существующие классификации лейкозов основываются на принципах функционального гистогенеза, основанных на предположении, что в злокачественно трансформированных клетках сохраняются фенотипические признаки, присущие изначально нормальным клеткам.

Клинические диагностические критерии острого лейкоза

Дебютные проявления острой лейкемии разнообразны и могут протекать под разными «масками» Эти «маски» можно разделить на две группы: цитопенические и гиперпластические (табл. 1). Цитопенические «маски» обусловлены угнетением костно-мозгового кроветворения за счет замещения здоровых ростков гемопоэза бластными клетками.

Гиперластические маски связаны с накоплением опухолевой массы в органах и тканях.

Таблица 1.

Заболевания-маски, которые составляют трудности в диагностике острой лейкемии у детей

"Маски" преимущественно цитопенические	"Маски", связанные преимущественно с гиперластическим поражением органов
Апластическая анемия Гемолитическая анемия Тромбоцитопеническая пурпура Геморрагический васкулит Скарлатина Краснуха Острая дизентерия Брюшной тиф Глистные инвазии Грипп Ангина Сепсис Пневмония	Ревматизм Лимфаденит Эпидемический паротит Болезнь Боткина Травма Туберкулезного спондилит Туберкулезного коксит Инфекционный мононуклеоз Бруцеллез Острый аппендицит Лимфогранулематоз Лимфосаркома средостения Тимома

Такие пациенты, имеющие вышеописанные заболевания и отсутствие эффекта от назначенной терапии, требуют пристального внимания с еженедельным контролем клинического анализа крови с подсчетом уровней тромбоцитов и ретикулоцитов.

Ведущие клинические симптомы и синдромы представлены в табл.2.

Таблица 2

Ведущие клинические синдромы ОЛЛ

Синдром	Проявления	Факторы формирования
Интоксикационный	проявляется лихорадкой, общим недомоганием, болями в костях, крупных суставах	Продукты распада бластных клеток
Анемический	бледность кожи и видимых слизистых, астенизация	При ОЛЛ в результате уничтожения опухолевой массой эритроидного ростка. При ОМЛ вариант М ₆ в результате первичного поражения эритроидного ростка
Геморрагический	полиморфная, полихромная, от петехий до экхимозов, расположенная несимметрично, включая слизистые оболочки, сыпь, кровотечения по времени возникновения ранние	При ОЛЛ в результате вытеснения опухолевой массой эритроидного ростка. При ОМЛ вариант М ₆ в результате первичного поражения эритроидного ростка
Пролиферативный	увеличение печени, селезенки и лимфоузлов, подкожные лейкемиды	В результате диссеминации опухолевой массы лимфогенно и гематогенно
Нейролейкоз	проявляется очаговой или	Проникновение бластных клеток

	диссеминированной симптоматикой	через гематоэнцефалический барьер
--	------------------------------------	-----------------------------------

Клинические проявления ОЛ зависят от вида лейкоза (лимфоидный или миелоидный). Манифестация лимфоидного лейкоза чаще всего связана с симптомами интоксикации и пролиферативного синдрома. ОМЛ обычно дебютирует с проявлений геморрагического и анемического синдромов. Основные причины развития анемического синдрома у больных острой лейкоемией приведены на рисунке 2.

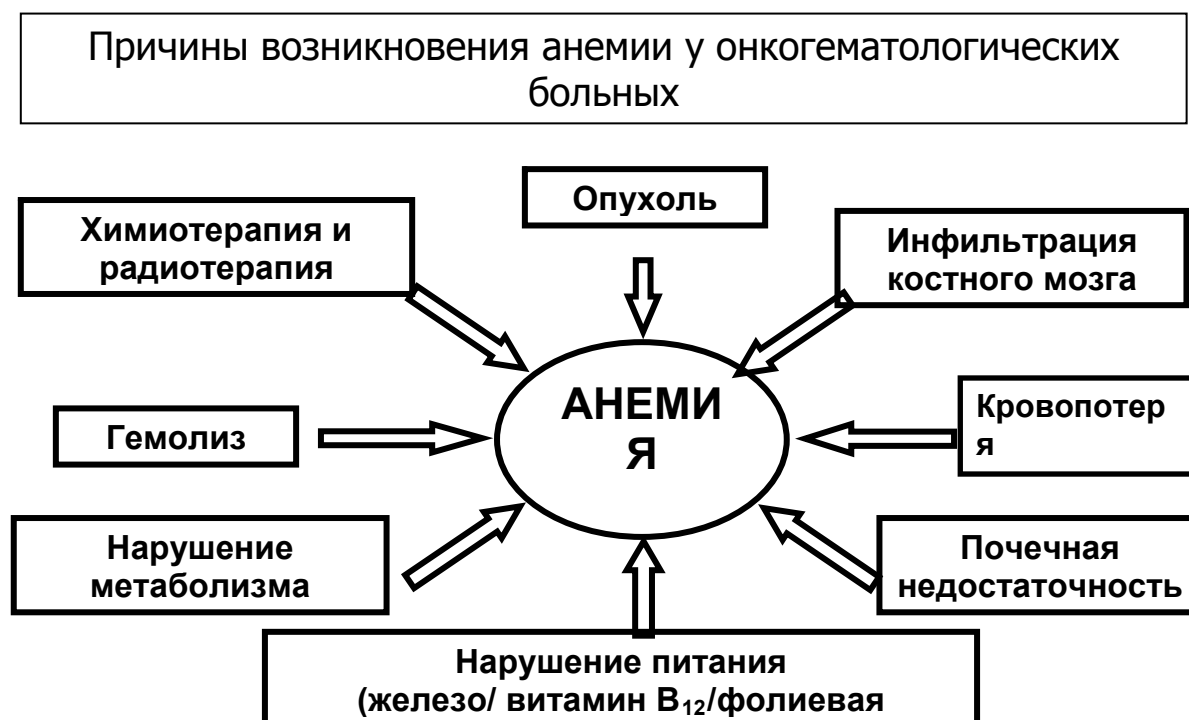


Рисунок 2. Основные причины возникновения анемии у онкогематологических больных.

Могут наблюдаться также некоторые особенности клиники ОЛЛ: при Т-клеточном варианте может наблюдаться синдром верхней полой вены и / или обструкция дыхательных путей из-за большой опухолевой массы переднего средостения, при редкой В-клеточной лейкоемии интраперитонеально лимфома может вызвать симптоматику кишечной непроходимости или почечной недостаточности.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТРЫХ ЛЕЙКЕМИЙ И ИХ ДИАГНОСТИКА

I Клиническая диагностика

Осмотр

Осмотр пациента позволяет определить степень диссеминации заболевания и оценить объем неотложных мер в каждом конкретном случае. При осмотре должны быть определены: лихорадка и наличие бактериальных осложнений, признаки кровотечения (кожа, слизистые,

сетчатка), размеры органов (печень, селезенка, возможно, почки), наличие симптомов обструкции; неврологический статус.

Лабораторная диагностика

Классификация ОЛ тесно связана со схемой кроветворения. Гемопоз имеет 2 звена (см. рис. 3)



Рисунок 3. Фрагмент схемы эритропоэза

2. Клинические и лабораторные диагностические критерии острых лейкозий представлены в табл. 3.

Таблица 3.

Лабораторная диагностика острых лейкозий

Вид острых лейкозий			Диагностика	
ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗИИ			Клинический анализ крови: - абсолютные (наличие бластов в периферической крови и «лейкемический провал»); - относительные (анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз або лейкопения, ускоренная СОЭ, ретикулоцитопения); - бласты в КМ>25%	
ОЛЛ		лаб диагностика	ГМЛ	лаб диагностика
Т-клеточный	В-клеточный	1. Цитохимические исследования: «+» гликоген для ОЛЛ 2. Иммунофенотипирование с использованием CD маркеров 3. Морфологические	M0 Острая недифференцированная миелоидная лейкозия M1 Острая миелоидная лейкозия без созревания M2 Острая миелоидная лейкозия с созреванием M3 Острая промиелоцитарная лейкозия M3 подвариант Острая промиелоцитарная лейкозия с гранулоцитарным поражением M4 Острая миеломоноцитарная лейкозия M4 Острая миеломоноцитарная лейкозия с эозинофилией M5 Острая моноцитарная лейкозия M5a Острая монобластная лейкозия	1. Иммунофенотипирование с использованием CD маркеров 2. Цитохимические исследования (положительная реакция на миелопероксидазу)

		ское исследование мазка костного мозга	M5в Острая промиелоцитарно- моноцитарная лейкемия M6 Острая эритробластная лейкемия M7 Острая мегакариобластная лейкемия	
--	--	--	---	--

3. Аппаратное исследование

- Сонография: живот, средостения (органомегалия, инфильтрация кишки, поражение тимуса, лимфатических узлов).
- Рентгенография: грудная клетка в двух проекциях, скелет.
- Электрокардиография, эхокардиография, эхоэнцефалография.
- КТ черепа, МРТ черепа: исключает церебральную кровотечение и бластные инфильтраты.
- КТ, МРТ грудной клетки и живота: инфильтрация органов, определение объема.
- Скелетная сцинтиграфия и МРТ для исключения инфильтратов (остеолиз).

План обследования больного перед началом химиотерапии

- Биохимические показатели: функции почек и печеночные ферменты, билирубин; мочева кислота; коагулограмма.
- Инфекционный статус (бактериология, вирусология).
- Группа крови, резус-фактор
- HLA-типирование.
- Диагностическая люмбальная пункция
- Рентгенография ОГК, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости и почек.

В рамках первичной диагностики острой лейкемии обязательными являются следующие исследования - цитология и цитохимия, цитогенетика. Эти методы проводятся в особо квалифицированных референтных центрах.

Цитология

Диагноз ставится на основании данных костномозговой пункции. Критериями определения количество бластов среди ядерных клеток в костном мозге составляет: для диагноза ОЛЛ $\geq 25\%$, а для ОМЛ $\geq 30\%$. В отдельных случаях для диагноза ОЛЛ достаточно доказательств наличия лимфобластов в крови.

Цитохимия

Цитохимия после введения иммунологических доказательных методик для ОЛЛ потеряла значение, однако является полезной в сомнительных случаях при наличии $\geq 3\%$ миелопероксидазоположительных бластов для диагностики ГМЛ. Положительная реакция на эстеразу исключает ОЛЛ и является типичной для моноцитарной лейкемии. Лимфобласты примерно в 50% случаев являются PAS-положительными. Присутствие кислой фосфатазы в $\geq 50\%$ бластов может указывать на Т-ОЛЛ.

Оценка ЦНС статуса - наличие бластных клеток в ликворе свидетельствуют в пользу лейкемии.

Иммунофенотипирование

Иммунофенотип является важным для разграничения различных подтипов ОЛЛ и ОМЛ. Позитивность на наличие антигенов считается только при их экспрессии на $\geq 20\%$ (для поверхностных маркеров) или на $\geq 10\%$ бластов (для цитоплазматических маркеров), как определено в Табл. XI. При диагностике ОМЛ иммунофенотипирование для диагноза МО и М7 подтипов является основным.

Цитогенетика и молекулярная генетика

Цитогенетическое исследование для быстрого диагноза в большинстве случаев не применимо, но для дальнейшей терапии и прогностической оценки обязательно. При ОЛЛ особенно следует отметить позитивную на филадельфийскую хромосому ОЛЛ с 1(9;22)-транслокацией, определение которой проводится при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР).

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

На современном этапе основным методом лечения острых лейкозий у детей является полихимиотерапия (ПХТ) (одновременное использование нескольких различных по механизму действия и точкам приложения к клеточному циклу химиопрепаратов). ПХТ предусматривает возможность воздействия на лейкозные клетки, находящихся в разных фазах митотического цикла, что обеспечивает наиболее полную эрадикацию опухолевой массы.

Наибольшей скоростью митотического цикла обладают бластные клетки. Образовавшиеся дочерние клетки начинают вновь делиться или остаются в фазе временного покоя (G_0). Знание митотического цикла деления клетки важно для понимания механизма противоопухолевого действия лекарственных препаратов.

Противоопухолевые химиотерапевтические средства по механизму действия делят на следующие группы:

- 1) антиметаболиты;
- 2) алкилирующие соединения (противоопухолевые антибиотики, алкалоиды, ферментные препараты);
- 3) гормональные соединения.

Механизмы действия химиотерапевтических препаратов представлены в табл. 4.

Таблица 4.

Механизмы действия химиотерапевтических препаратов

Фаза	Группа химиопрепаратов	Название препарата	Механизм действия
G ₁ — пресинтетическая или постмитотическая, во время которой происходят	Ферменты	L-аспарагиназа	Снижает уровень аспаргина
	Хлорэтиламины	Циклофосфан	«Транспортирование» цитостатических

биохимические процессы, подготавливающие синтез ДНК			препаратов в клетку опухоли
S - синтетическая фаза, в течение которой происходит интенсивный синтез и удвоение количества ДНК	Алкилирующие соединения (противоопухолевые антибиотики)	Рубомицин Адриомицин Доксорубомицин	Блокирует матричную активность ДНК, нарушает синтез нуклеиновых кислот
	Антиметаболиты	Метотрексат	Тормозит синтез фолиевой кислоты (угнетает митоз)
		6-меркаптопурин	Нарушение синтеза нуклеиновых кислот
		Цитозар	Влияние на ДНК
	Хлорэтиламины	Циклофосфан	«Транспортирование» цитостатических препаратов в клетку опухоли
G ₂ – постсинтетическая или премитотическая фаза, в которой происходит подготовка к митотическому делению	Хлорэтиламины	Циклофосфан	«Транспортирование» цитостатических препаратов в клетку опухоли
М – митотическая фаза, характеризующаяся равномерным распределением наследственного материала между дочерними клетками	Алкалоиды	Винкристин Онковир	Блокирует митоз клетки
	Хлорэтиламины	Циклофосфан	«Транспортирование» цитостатических препаратов в клетку опухоли
	Гормональные соединения	Дексаметазон, Преднизолон	Угнетение процессов пролиферации
В клеточном цикле также выделяют период G ₀ – фазу временного покоя	цитостатики не влияют	-	-

Принципы полихимиотерапии

Существует большое количество схем полихимиотерапии, которые состоят из комбинации цитостатических препаратов. Все современные схемы ПХТ включают в себя следующие фазы: индукционную, консолидирующую, реиндукционную, поддерживающую терапию.

В Украине с 1992 года ПХТ проводится согласно программе BFM, с 1997 года – BFM-IC (Берлин, Франкфурт, Мюнстер, Интерконтиненталь), а с 2002 года – ALLIC (Острая лимфобластная лейкемия Интерконтиненталь). Программа ALLIC включает следующие фазы и химиопрепараты:

Фазы лечения и цитостатики при лечении ОЛЛ

Фаза лечения	Цель фазы лечения	Цитостатики	Название протокола длительность
Индукционная терапия	Полная эрадикация опухолевой массы (количество бластов в костном мозге менее 5%)	Преднизолон, винкристин (VCR), даунорубомицин (DNR) или адриобластин, аспаргиназа (L-ASP), метотрексат (MT), циклофосфан (CP), цитозар (ARA-C), 6-меркаптопурин (MP).	протокол I (1 – 33 сутки)
Консолидирующая терапия	Профилактика и лечение нейрорлейкемии	MR, MTX	протокол M
Реиндукционная терапия	Закрепление костно-мозговой ремиссии	Дексаметазон (DEXA), L-ASP, доксорубомицин (DOX), VCR, ARA-C, CP, тиогуанин (TG)	Протоколы I, M, II (з 34-х суток I протокола до окончания II протокола)
Поддерживающая терапия	Полная элиминация минимальной резидуальной опухолевой массы (воздействие на опухолевые клетки в фазе G ₀)	MP (или TG), MTX	С конца протокола II до 2 лет от начала ПХТ

Перед началом ПХТ больному проводится определение группы риска. По определенным критериям пациентов относят к группе стандартного риска (СтГР), среднего, высокого риска (ВГР). В зависимости от определенной группы базовое протокольное лечение принимает определенные модификации (рис 6).

ОЛЛ – ДГЛЛУ'95

СтГР	Ia	M	II	Поддерживающая терапия	
ВГР	I	M	II	Облучение ЦНС	П Т

Всем пациентам независимо от группы риска проводится первый протокол. В дальнейшем после пересмотра группы риска после окончания

протокола I пациенты стандартной и средней группы риска получают М-протокол и II протокол. Пациентам высокой группы риска, в зависимости от минимальной резидуальной опухолевой массы (МРО), проводится при высокой МРО высокодозная блоковая терапия, при низкой МРО М-протокол и II протокол. Всем пациентам с ВГР дополнительно к ПХТ проводится облучение участка черепа течение 2 недель в суммарной дозе 12 Гр. Терапевтическую стратегию определяет в каждом конкретном случае группа исследователей центра рандомизированных исследований по лечению лейкозиев.

Терапия ОМЛ

Интенсивная ПХТ с большим количеством цитостатиков является сегодня стандартом лечения ОМЛ. В Украине ПХТ ОМЛ проводится по программе ВФМ, которая состоит из интенсивной индукционной терапии (непрерывные суточные болюсные введения различных цитостатиков), консолидирующей, реиндукционной, поддерживающей терапии. Поэтому принципы лечения ГМЛ на современном этапе сводятся к:

- Интенсивная индукция с использованием болюсных введений цитозара
- Постремиссионная терапия с высокодозным цитозаром
- Специальный блок АТРА для варианта М3
- Отсутствие поддерживающего лечения (кроме М3)
- Отсутствие краниального облучения
- Аллогенная ТКМ в первой ремиссии

Следующим этапом лечения ОЛЛ и ГМЛ является трансплантация костного мозга (ТКМ) и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

По современным представлениям, ТКМ проводится пациентам с острыми лейкозиев только при рецидивах заболевания и при условии получения второй костно-мозговой ремиссии. Потенциальными донорами для ТКМ могут быть:

- однайцевые близнецы (идеальный вариант)
- разнаяйцевые братья и сестры
- братья и сестры от одних родителей

При отсутствии таких проводится подбор донора через банк доноров по системе HLA - гистосовместимости.

Методика проведения ТКМ: аспирационным методом производится забор препарата костного мозга от донора (в количестве 10 мл на кг веса донора) с передних и задних гребней тазовых костей. Полученный препарат костного мозга заготавливается в пластиковые пакеты и в быстром режиме замораживается жидким азотом. При необходимости препарат трансплантации костного мозга размораживается в быстром режиме и вводится пациенту внутривенно струйно. В программу предтрансплантационной подготовки больного входит проведение иммуносупрессивной терапии согласно соответствующему протоколу.

После трансплантации реципиенту назначается терапия, состоящая из сандиммуна (для предупреждения развития болезни «отторжения») и колониестимулирующих факторов.

ТСГК – современная высокая терапевтическая технология заместительного лечения, позволяющая достичь радикальных результатов при гематологических, онкологических, иммунных и других заболеваниях. ТСГК заключается в замещении неэффективной и патологической гемопоэтической и иммунной систем эффективно и нормально функционирующими. ТСГК - используется тогда, когда другие методы лечения не могут привести к излечению, или малоэффективны по сравнению с ТСГК.

Показания к ТСГК представлены в приложении 10.

Терапия сопроводительная

Всем пациентам на фоне проведения иммуносупрессии проводится сопроводительная терапия, основными задачами которой являются:

- лечение инфекционных осложнений,
- поддержка препаратами крови,
- применения факторов роста,
- коррекция расстройств метаболизма,
- профилактика органной токсичности,
- лечение тошноты и рвоты,
- контроль над болью,
- оперативная коррекция при развитии вторичных опухолей.

К сопроводительной терапии относятся следующие мероприятия:

1. Строгое соблюдение санитарного режима (ограничение режима посещений пациента, как со стороны родственников, так и медперсонала, ежедневная смена нательного и постельного белья, строгая обработка рук персонала; обработка полости рта и всех слизистых содовым раствором или раствором пиоктанина с целью профилактики возникновения кандидозов) .

2. Диета рациональная, соответственно возрасту, при возникновении осложнений диета назначается в соответствии с видом патологии. Диета должна быть с минимальным бактериальным числом (то есть прошедшая обработку в микроволновой печи), показано исключение всех косточковых фруктов и орехов (как источник бактериальной и грибковой флоры). Разрешаются цитрусовые с неповрежденной кожицей.

3 С первого дня терапии назначаются следующие препараты: бисептол (с целью профилактики пневмоцистной пневмонии), дифлюкан (для профилактики грибковых осложнений), нифуроксазид (с целью деконтаминации кишечника). В случае даже однократного повышения температуры выше 38,5°C, при наличии нейтропении (уровень гранулоцитов составляет менее 0,5 в 1 мкл) данные изменения считают обусловленными наличием инфицирования и угрозы развития сепсиса, трактуются как состояние «фебрильной нейтропении»и требует назначения антибактериальных и противогрибковых препаратов (рис 5).

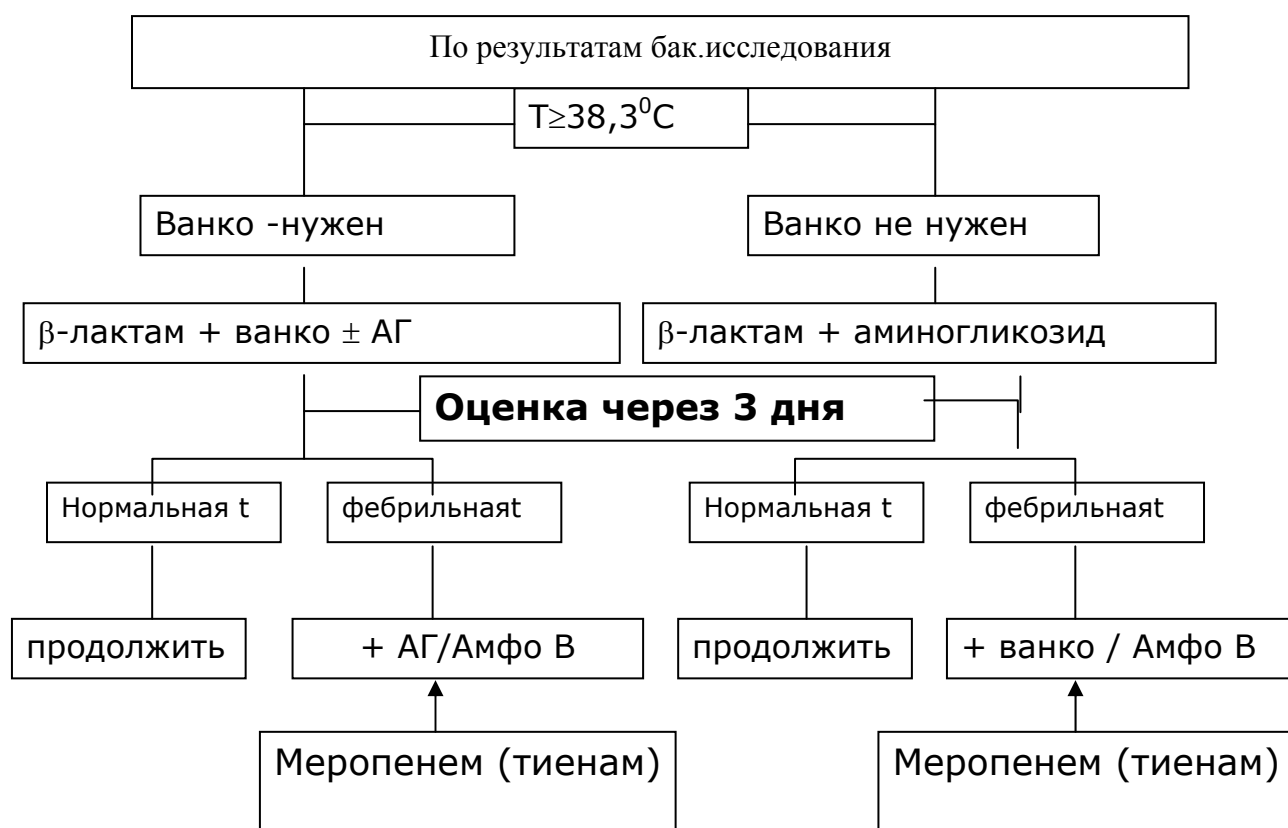


Рисунок 5. Алгоритм лечения больных с ОЛ с нейтропенией

Коррекция анемии и тромбоцитопении проводится гемотрансфузией эритроцитарной и тромбоцитарной массы, При развитии коагулопатии потребления (данное состояние подтверждается наличием признаков гипокоагуляции в аутокоагуляционном тесте) проводится инфузия одногруппной свежезамороженной плазмы.

ПРОГНОЗ

Прогноз для острых лимфобластных лейкозов составляет 70% без рецидивного выживания. Для ОМЛ – 56,9 %. К группе больных безрецидивного выживания относят пациентов, которые перенесли активную химиотерапию (протокольное лечение), поддерживающую терапию и в течение пяти лет не дали рецидивов.

Варианты и диагностика рецидивов представлена в табл.6.

Таблица6.

Диагностика рецидивов ОЛ	
Вид рецидива	Критерии диагностики
Изолированный КМ-рецидив	ОЛЛ: $\geq 25\%$ лимфобластов в КМ ОМЛ: $\geq 5\%$ несомненных миелобластов в КМ (контроль в динамике при более низком числе бластов обязателен).
Изолированный ЦНС-рецидив	$> 5/\text{мм}^3$ клеток в ликворе(для ОМЛ $> 10/\text{мм}^3$ клеток) и морфологически однозначно идентифицированные

	лимфо- и, соответственно, миелобласты; при внутричерепных изменениях на КТ(МРТ) или ЯМРТ при отсутствии бластов в ликворе; оценка показателей крови или костного мозга для прояснения диагноза изолированного ЦНС-рецидива является обязательной, при опухоли мозга — биопсийное подтверждение.
Изолированный рецидив яичек	уни- или билатеральное безболезненное плотное припухание яичек (объём яичка превышает более, чем в 2 раза норму, определяемую соответственно возрасту по Pgrader-орхитометру). Диагноз изолированного рецидива яичек устанавливается путём биопсии.
Изолированные инфильтраты других локализаций	Доказываются путем проведения биопсии
Комбинированные рецидивы	Одновременное поражение двух и более очагов локализации. При комбинированном рецидиве поражение костного мозга учитывается, когда в нём обнаружено 5% лейкемических бластов.

Критерии эффективности терапии:

1. Удовлетворительное самочувствие больного, без признаков прогрессии;
- 2 В стадии компенсации - наличие токсичных последствий ПХТ в органах и системах (лейкопоз, тромбоцитопения, агранулоцитоз и др.);
3. Лабораторные критерии:
 - а) - в миелограмме менее 5% бластных клеток при нормальных возрастных показателях периферической крови;
 - б) - в периферической крови гемоглобин более 90 г / л, эритроциты более 3×10^9 / л, гранулоциты более $1,0 \times 10^9$ / л, тромбоциты более 100×10^9 / л;
 - в) - биохимические показатели крови в пределах нормы;
4. Отсутствие инфекции, грибковых поражений;
5. - Рентген-контроль, УЗИ, КТ - без признаков гиперпластического синдрома.

ХРОНИЧЕСКИЕ ЦЕФАЛГИИ У ДЕТЕЙ

Н.В.Хайтович

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Головная боль (цефалгия) - это субъективное болевое ощущение в области головы, возникающее при различных заболеваниях в результате раздражения болевых рецепторов в оболочках и сосудах мозга, надкостнице, черепных нервах, поверхностных тканях черепа. На хроническую головную боль страдает около 70% населения развитых стран.

Выделяют такие типы цефалгий у детей: сосудистые (артериальные (вазодилатационные и вазоспастические), венозные и гемореологические); ликвородинамические (гипер- и гипотензивные); мышечного напряжения; невралгические; невротические (психогенные).

По этиологии различают такие виды головной боли:

I. При интракраниальных заболеваниях:

1. Сосудистая: вегетативно-сосудистая дисфункция, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, недостаточность венозного кровообращения, васкулиты, аортально-каротидные синдромы, вертебрально-базилярные синдромы, врожденные аномалии.

2. Ликвородинамическая: гипертензионная, гипотензионная, смешанная (ликвородинамическая и сосудистая).

3. При пароксизмальных заболеваниях: эпилепсия, мигрень, гипоталамические кризы, периодическая болезнь.

4. При поражении мозговых оболочек: менингиты, арахноидиты, оболочечно-тригеминальные синдромы.

5. При поражении головного мозга: энцефалиты, демиелинизирующие заболевания, нейроэндокринные синдромы.

6. Нейростоматологические синдромы: стоматалгии, вегеталгии.

I. При интракраниальных заболеваниях:

1. Сосудистая: вегетативно-сосудистая дистония, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, недостаточность венозного кровообращения, васкулиты, аортально-каротидные синдромы, вертебрально-базилярные синдромы, врожденные аномалии.

2. Ликвородинамическая: гипертензионная, гипотензионная, смешанная (ликвородинамическая и сосудистая).

3. При пароксизмальных заболеваниях: эпилепсия, мигрень, гипоталамические кризы, периодическая болезнь.

4. При поражении мозговых оболочек: менингиты, арахноидиты, оболочечно-тригеминальные синдромы.

5. При поражении головного мозга: энцефалиты, демиелинизирующие заболевания, нейроэндокринные синдромы.

6. Нейростоматологические синдромы: стоматалгии, вегеталгии.

II. Посттравматическая.

III. При соматических заболеваниях и дисфункциях:

1. Патология внутренних органов.

2. Нарушение обмена веществ.

IV. При общих инфекциях, интоксикациях, токсикоаллергических состояниях:

1. Туберкулезная интоксикация.

2. Хронический тонзиллит и другие очаги хронической инфекции.

3. Интоксикация при злокачественных новообразованиях внутренних органов.

4. Медикаментозные интоксикации.

5. Другие формы.

V. При функциональных заболеваниях нервной системы:

1. Неврозы.

2. Неврозоподобные синдромы.

VI. При аномалиях костей черепа и позвоночника:

1. Краниостеноз.

2. Врожденно-наследственные дизостозы.

3. Множественные (интракраниальные) экзостозы.

4. Врожденные аномалии шейного отдела позвоночника.

5. Другие формы.

По длительности выделяют острую, острую повторяющуюся, хроническую прогрессирующую, хроническую непроворессирующую цефалгии (Л.О. Бадалян и соавт., 1991 г.).

Диагностика хронической головной боли на скрининговом этапе включает: общий анализ крови (выявление анемии, признаков воспаления), динамическое измерение артериального давления, рентгенографию черепа, придаточных пазух носа, электроэнцефалографию, эхоэнцефалографию, реоэнцефалографию, офтальмологическое исследование глазного дна, остроты зрения, выпадения полей зрения, спазма аккомодации.

При наличии очаговой симптоматики, отека дисков зрительного нерва или явлений застоя на глазном дне и нарастании интенсивности головных болей проводят компьютерную томографию или МРТ (исключение объемных образований, кровоизлияний); ультразвуковую доплерографию вне- и внутричерепных сосудов (оценка состояния магистральных артерий и вен, реактивности сосудистой системы). При подозрении на аневризму или артериовенозную мальформацию необходимо провести КТ головного мозга с внутривенным введением контрастного вещества или МРТ в сосудистом режиме. Среди клинических форм наиболее часто у детей встречается головная боль напряжения, мигрень и кластерная головная боль. Рассмотрим более детально, начиная с наименее частой.

Среди механизмов *кластерной (пучковой) головной боли* наиболее часто встречается нейрогенный - активация чувствительных волокон

тройничного нерва, отмечается повышение содержания болевых пептидов в наружной яремной вене; большое значение может иметь дефект хеморецепторов каротидных телец на стороне боли, а также нарушение секреции ряда гуморальных факторов (мелатонина, кортизола, тестостерона, β -эндорфина, β -липопротеина, пролактина).

Лечение: назначаются суматриптан, нестероидные противовоспалительные средства, производные эрготамина в возрастных дозировках (будут рассмотрены ниже), показано вдыхание 100%-ного кислорода

С профилактической целью показаны:

β -адреноблокаторы (пропранолол и др.);

карбамазепин (финлепсин) - средняя суточная доза препарата (внутри) составляет 20 мг/кг/сутки (в среднем у детей до года — 0,1-0,2 г, 1-5 лет — 0,2-0,4 г, 5-10 лет — 0,4-0,6 г, 10-15 лет — 0,6-1,0 г/сутки);

препараты лития (лития карбонат, контемнол, седалит) во время еды, запивая его водой или молоком. При этом контролируют содержание в крови лития, поддерживая его концентрацию 0,5-1,0 ммоль/л. При дозе лития карбоната, составляющей 1,0 г/сутки, нормализации концентрации лития следует ожидать через 10-14 дней. Курс лечения - не менее 6 месяцев.

преднизолон (курсом продолжительностью не более 5 дней) 1-1,5 мг/кг массы тела/сутки, затем дозу уменьшают и препарат отменяют;

верапамил (изоптин, фенотин) — внутри во время или сразу после еды (в 2-3 приема). Препарат запивают достаточным количеством жидкости. Для детей в возрасте 1-15 лет дозировка составляет 0,1-0,3 мкг/кг/сутки (разовая доза не более 2-5 мг).

Головная боль напряжения – это головная боль, возникающая в ответ на психическое перенапряжение, результат острого или хронического стресса. Поданным Brna et al. (2005) головная боль напряжения отмечается в 90% случаев головной боли, при этом эпизодическая головная боль напряжения встречается у 50% детей школьного возраста, хроническая – значительно реже (у 0,9-1%).

Среди причин головной боли напряжения большое значение имеют психосоциальный стресс, депрессия и тревога; длительное напряжение мышц при антифизиологических позах: неудобный рабочий стол, парта, не соответствующая росту, при этом в напряжении находятся глазные мышцы, мышцы скальпового апоневроза, шеи ("школьные" головные боли), неудобная поза во время сна; избыточный, длительный прием анальгетиков. Также триггерами могут быть перемена погоды, сильный ветер, вынужденное голодание, работа в душном помещении, физическое и умственное перенапряжение. В патогенезе отмечают повторные сокращения мышц шеи и висков, приводящих к локальной ишемии этих структур; активацию «триггерных» точек трапецевидной, грудинно-ключично-сосцевидной, подзатылочной, височной и др. мышц; венозный

застой вследствие сдавления сосудов спазмированной мышц; дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава с нарушением смыкания зубов верхней и нижней челюстей - распространение боли на височную, околоушную и затылочную области. Также большое значение имеют личностные характеристики больных: склонность к невротическим реакциям; фиксация на своих соматических ощущениях; относительная недостаточность антиноцицептивной системы.

Классификация. Выделяют эпизодическую (отмечается менее 15 дней в месяц или менее 180 дней в год) и хроническую головную боль напряжения (более 15 дней в месяц или более 180 дней в год), которая обычно длится весь день, отмечается ежедневно.

Критерии диагностики:

1. Продолжительность головной боли от 30 минут до 7 дней.
2. Не менее 2 двух из следующих характеристик: стягивающий, сдавливающий, сжимающий, монотонный характер боли, "шлем", "каска"; головная боль диффузная, двусторонняя; слабая или средняя интенсивность, не исключающая повседневной активности, хотя качество учебы, работы несомненно ухудшается; при повседневной физической деятельности головная боль не усиливается.
3. Слабо выражены: тошнота, анорексия, фото- и фонофобия на высоте головной боли.

Кроме головной боли у больных обычно отмечаются другие симптомы вегетативной дисфункции: боли в шее, спине, суставах, сердце, носящие характер психалгий, колебания артериального давления, сердцебиения, гипервентиляция, липотимические состояния, обмороки.

Лечение эпизодической головной боли напряжения включает режим дня, полноценный сон, удобные условия учебы и нефармакологические методы лечения - расслабляющий массаж головы и воротниковой зоны, лечебная физкультура, иглорефлексотерапия, психотерапия с методикой биообратной связи, аутогенной тренировки, а также направленная на повышение социальной адаптации. Может рекомендоваться однократный прием анальгетиков (парацетомол и др.), тизанидин (сирдалуд) — миорелаксант центрального действия - 2-4 мг/сут.

Комплекс лечения хронической головной боли напряжения должен включать антидепрессанты: амитриптилин 0,05-0,075 г/сутки, постепенно увеличивая дозу на 0,025-0,05 г до достижения эффекта, мелипрамин с 0,01 г 1 раз в день, постепенно (в течение 10 дней) дозу увеличивают до 0,02 г детям 1-7 лет, до 0,02-0,05 г — детям 8-14-летнего возраста (пациентам старше 14 лет — до 0,05 г и более в день) 2-3 месяца с постепенной отменой. Также назначаются ноотропные препараты.

Первые упоминания о *мигрени* встречаются в письменах шумерской цивилизации (3000 лет до нашей эры), а также в работах Гиппократ. Среди выдающихся людей мигренью страдали П.И. Чайковский, Ф.

Шопен, З. Фрейд, Наполеон Бонапарт, Л.Н. Толстой, Эдгар По, П. Пикассо, М.А. Булгаков.

Социальная значимость мигрени определяется тем, что во время приступа у 70% больных значительно снижается трудоспособность, треть больных прекращают свою обычную деятельность. У 54% больных приступы влияют на их взаимоотношение с родственниками и друзьями; 76% больных из-за приступов отказываются от социальных мероприятий.

По данным Lewis et al (2002) мигрень встречается у 2% детей 3-7-летнего, 11% - 7-11-летнего; 20% - 11-15-летнего возраста; тогда как в исследовании Split et al.(1999) показано, что от мигрени страдают 4% детей 7-15-летнего и 28% - старше 15-летнего возраста.

Последние исследования (2008) показывают, что среди 7-летних детей в США у 37% отмечались приступы мигрени, а среди 14-летних – у 69%. Важно подчеркнуть, что односторонний характер приступов для детей не характерен и встречается только у 10% всех случаев мигрени.

Наследственный характер заболевания подчеркивает то, что риск заболевания, если приступы мигрени отмечаются у матери, составляет до 70%, у обоих родителей – 60-90%.

Триггерами приступов являются сенсорные стимулы (жара, шум, сильный свет, холод, запахи), интенсивные занятия спортом, голодание, интенсивная умственная нагрузка, сильные эмоции, недостаток или избыток сна, продукты (шоколад, орехи, какао, цитрусовые).

В патогенезе классической мигрени с аурой отмечается пароксизмальная деполяризация нейронов коры головного мозга. Приступ включает две фазы. Первая фаза сосудистого спазма сочетается с медленным (скорость 2 мм в минуту) распространением корковой депрессии к затылочным долям мозга. Вторая фаза (транскраниальная и экстракраниальная вазодилатация) - раздражение волокон тройничного нерва на мозговых оболочках, при этом высвобождаются вазоактивные пептиды затылочного полюса мозга.

При простой мигрени отмечаются нарушения метаболизма и концентрации нейротрансмиттеров (серотонина и его метаболитов). При этом отсутствуют значимые изменения мозгового кровотока.

В клинической картине мигрени выделяют продромальный период, который проявляется ухудшением настроения, раздражительностью, тревожностью, необоснованной усталостью, снижением концентрации внимания. У 1/3 больных приступу предшествует аура – локальные неврологические нарушения, которые нарастают на протяжении 5-20 минут и полностью исчезают в течение часа. Типичны зрительные расстройства в виде сверкающих точек, выпадения участков зрения, а также возможно сочетание с односторонними парестезиями, которые распространяются от кончиков пальцев на верхнюю конечность, лицо.

Головная боль начинается вслед за аурой, она формируется из ощущения дискомфорта, перерастающего в постепенно усиливающуюся

боль. Головная боль при мигрени бывает чрезвычайно интенсивной, жестокой, мучительной, трудно переносимой. Во время приступов головная боль столь значительна, что больные прекращают всякую активность, пытаются уединиться, спрятаться от шума и от яркого света. Многие больные сонливы, зевают, и сон часто оказывается спасительным. Наряду с тошнотой и рвотой, у многих пациентов возникают другие вегетативные симптомы: озноб, потливость, сердцебиение, сухость во рту, зевота, дискомфорт в животе. В части случаев эти расстройства формируют вегетативный криз или паническую атаку.

У детей и подростков могут на первый план выходить симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта: рвота, дискомфорт в животе, головокружение. При этом головная боль может отсутствовать.

У детей первых лет жизни мигрень протекает атипично. Может отмечаться немотивированный плач, раздражительность, побледнение кожи лица, рвота.

Лечебные мероприятия при мигрени включают медикаментозные и немедикаментозные средства.

Показан отдых с изоляцией больного в тихой, темной комнате. Применяется психотерапия с биологической обратной связью (потепление пальцев - это один из признаков расслабления). Больные должны придерживаться диеты (исключаются из рациона молоко, сыр, яйца, шоколад, апельсины, изделия из пшеничной и ржаной муки, помидоры, продукты, содержащие глутаминат натрия и нитриты). Показано ведение дневника головных болей.

Для купирования приступов препаратами первой линии являются парацетамол и ибупрофен; препаратами второй линии - эрготамин и суматриптан (при необходимости в комбинации с метоклопрамидом). Препараты третьей группы (трициклические антидепрессанты: amitriptilin, мелипрамин), бета-блокаторы (анаприлин), блокаторы кальциевых каналов (циннаризин), антагонисты серотонина (перитол) назначаются для профилактики приступов.

Так приступ можно купировать парацетамолом (15 мг/кг), ибупрофеном (7,5-10 мг/кг), суматриптаном (12,5-25 мг перорально, не более 100 мг в сутки), дигидроэрготамином (Migranal), который применяется интраназально по 0,5 мг (Termine et al., 2008).

Дозы препаратов для профилактики приступов мигрени: циннаризин (5 мг перорально ежедневно); рибофлавин (400 мг перорально ежедневно); метопролол (50-100 мг в сутки) или пропранолол 1 мг/кг/сутки, постепенно повышая дозу в течение 2 нед до 4 мг/кг; дивальпроат натрия 10-30 мг/кг в сутки в 2 приема; топирамат (Торатах) 25-50 мг; amitriptilin 10-25 мг; верапамил 20 мг РО на прием, повышая дозу до 40 мг; перитол детям 2-6 лет: перорально 0,25 мг/кг в сутки, старше 7 лет: перорально 2 мг на прием, повышая до 3-4 мг на прием.

ДИСМЕТАБОЛІЧНІ НЕФРОПАТІЇ У ДІТЕЙ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

О.В. Зубаренко, Т. В. Стоєва

Одеський національний медичний університет

Сьогодні спектр захворювань дитячого віку зазнає істотної трансформації. Значною мірою це пояснюється сучасними особливостями і способом життя дітей і підлітків, стрімким техногенним прогресом, зміною характеру харчування, збільшенням інформаційного навантаження. Найчастіше на дитячий організм впливає комплекс негативних чинників, який при тривалій експозиції визначає розвиток тієї або іншої нозологічної форми. У зв'язку з цим, сьогодні все частіше відзначається зростання патології з багатофакторним патогенезом, залученням до патологічного процесу відразу кількох систем і органів, а також «омолоджування» хвороб.

Так, численними дослідженнями показано збільшення частоти таких захворювань у дітей, як бронхіальна астма, гіпертонія, цукровий діабет, жовчнокам'яна і сечокам'яна хвороби, а також гострих порушень мозкового кровообігу, імунодефіцитних станів та онкологічної патології. Слід також відмітити, що разом із розширенням спектра недуг нині спостерігається й зміна характеристик захворювань, а саме збільшення кількості рецидивних і латентних форм, високий ступінь хронізації патології та інвалідизації дітей. Тим же часом, зараз є вкрай важливою не лише діагностика за фактом вже розвинутого захворювання, але й прогнозування розвитку тієї або іншої патології з урахуванням маркерів схильності. Наприклад, виразним маркером розвитку сечокам'яної хвороби є дисметаболічна нефропатія. За даними різних авторів, обмінні порушення, які супроводжують дисметаболічні нефропатії, часто стають основою розвитку сечокам'яної хвороби. При аналізі частоти нефролітіазу та дисметаболічної нефропатії у дітей і дорослих у роботах Т.С. Щевелева (2003) чітко простежується трансформація дисметаболічної нефропатії (81,25 % у дітей і 58,3 % у дорослих) в сечокам'яну хворобу (18,75 % у дітей і 41,7 % у дорослих). За даними В. І. Вошули (2008), у дитячій популяції пік трансформації у сечокам'яну хворобу припадає на підлітковий вік, а зростання первинної захворюваності у даного контингенту складає 95 %.

Значною мірою це обумовлено недостатньою настороженістю відносно початкових ознак метаболічних порушень (персистуючі кристалурії, дисметаболічні нефропатії) і відсутністю критеріїв раннього виявлення, внаслідок чого доводиться констатувати несвоєчасну діагностику вже у фазі маніфестації сечокам'яної хвороби.

У зв'язку з цим уявляється доцільним розглядати цю проблему з позиції запропонованої нами концепції «дисметаболічного маршу»:

- різні фази обмінних порушень при нефропатіях (кристалурія, дисметаболічна нефропатія, дисметаболічний інтерстиційний нефрит, уролітіаз) є послідовними ланками єдиного патологічного процесу;
- в основі концепції «дисметаболічного маршу» лежить рання доклінічна діагностика дебюту метаболічних порушень, формування груп ризику, проведення спеціалізованого обстеження, коригувальна терапія та моніторинг її ефективності, профілактика прогресування нефропатій у дітей.

Нині у клінічній практиці використовується класифікація дисметаболічних нефропатій, запропонована Т. М. Твороговою і Ю. Є. Вельтищевим (1985). У цій класифікації передбачений такий розподіл нефропатій:

- за генезом: первинні, вторинні;
- за видом сольового осаду: оксалатні, фосфатні, уратні, змішані;
- за формою патологічного процесу: сольовий діатез, інтерстиційний нефрит, вторинний пієлонефрит, нефролітіаз.

Первинні дисметаболічні нефропатії, як правило, характеризуються швидкопрогресуючим перебігом з розвитком нефролітіазу і виходом у хронічну хворобу нирок.

Під вторинними дисметаболічними нефропатіями розуміють вторинні тубулярні синдроми, що супроводжуються кристалуріями. Саме вторинні форми дисметаболічних нефропатій найчастіше трапляються у клінічній практиці і відповідно до виду сечового осаду традиційно позначаються як гіпероксалурія, оксалатно-кальцієва кристалурія, урикозурія, фосфатурія. **Оксалатні дисметаболічні нефропатії** обумовлені підвищенням біосинтезу й екскреції оксалатів і зазвичай характеризуються оксалатно-кальцієвою кристалурією на тлі зниження стабілізуючих властивостей сечі. Патогенетичними ланками цього типу нефропатій є дефекти антиоксидантного захисту та метаболізму мембранних фосфоліпідів, порушення механізмів транспорту іонів кальцію, недостатність ферментів метаболізму гліоксилової кислоти, дисбаланс у системі інгібіторів й активаторів преципітації.

Етіопатогенетичні механізми вторинних гіпероксалурій

- Захворювання органів сечової системи: гломерулонефрит, інтерстиційний нефрит, пієлонефрит.
- Вторинний мембранопатологічний процес внаслідок еконефропатії.
- Мітохондріальна дисфункція.

Клініко-анамнестичні критерії оксалатної нефропатії

- Спадковий анамнез: патологія органів сечової системи у родичів (нефрит, гематурія, дизурія, сечокам'яна хвороба), хронічні запальні захворювання травної системи (гастрит, холецистит, жовчнокам'яна хвороба), обмінні порушення (ожиріння, подагра, метаболічний синдром).
- Фонова патологія: патологія сечовидільної системи (природжені аномалії розвитку, нейрогенні дисфункції, запальні захворювання), патологія шлунково-кишкового і біліарного тракту (функціональні й органічні розлади), алергічні та псевдоалергічні реакції (найчастіше шкірні прояви алергії), патологія ендокринної системи та ознаки вегетосудинної дисфункції.
- Больовий синдром: абдомінальний рецидивний - нелокалізований (найчастіше у дітей молодшого віку), локалізований кількоподібний (частіше у дітей старшого віку).
- Дизуричний синдром: прискорене та болісне сечовипускання (інтенсивність пропорційна ступеню кристалурії), зниження добового діурезу.

Лабораторно-інструментальні критерії оксалатної нефропатії

- Загальний аналіз сечі: зниження об'єму порції, помутніння з випаданням при стоянні осаду сіро-жовтого кольору, реакція сечі – 5,0 – 7,0; відносна щільність 1028 – 1030 і вище, мікропротейнурія, гематурія, кристали оксалату кальцію мають вигляд «поштових конвертів», що не заломлюють світло, розміром не менше 10 мкм.
- Біохімічний аналіз сечі: добова екскреція оксалатів більше 20 мг/д (у дітей до 14 років) і більше 40 мг/д (у дітей старше 14 років), або більше 0,5 ммоль/(м²/д).
- Зниження антикристалоутворювальної здатності сечі до оксалатів кальцію, позитивний тест на перекуси і кальцифілаксію, підвищена кількість фосфоліпідів, етаноламіну, збільшення кальцій/креатинінового індексу.
- Бактеріологічний аналіз: зниження рівня або відсутність мікрофлори *Oxalobacter formigenes* у кишечнику.
- УЗД: осередкове підвищення ехогенності ниркової паренхіми, можливе ущільнення стінок ниркових мисок.

Уратні дисметаболічні нефропатії обумовлені порушенням обміну сечової кислоти. В основі таких нефропатій лежить вплив натрієвої солі сечової кислоти на ниркову паренхіму. Частота уратної кристалурії у структурі дисметаболічних нефропатій коливається у межах від 5 до 26 %.

Етіопатогенетичні особливості уратних кристалурій пов'язані з підвищеним синтезом і збільшеною екскрецією сечової кислоти, що обумовлено низкою патологічних станів.

Етіопатогенетичні механізми уратних нефропатій

- Порушення обміну сечової кислоти.
- Надмірне надходження з їжею пуринових основ.

- Гемолітична анемія, мієлопроліферативна хвороба.
- Тубулопатії.
- Медикаментозна терапія салуретиками, нестероїдними протизапальними препаратами.
- Вторинний мембранопатологічний процес внаслідок еконефропатії.
- Мітохондріальна дисфункція.

Основними патогенетичними ланками дисметаболічних нефропатій, що спричинені порушенням пуринового обміну, є гіперурикозурія та гіперурикемія. Клінічними проявами гіперурикозуричної ланки, поряд із дисметаболічною нефропатією, можуть бути безсимптомна гіперурикозурія, нефролітіаз. Гіперурикемічна ланка процесу клінічно проявляється інтерстиційним уратним нефритом, імунними гломерулопатіями, прогресуванням нефросклерозу із виходом у хронічну хворобу нирок.

Клініко-анамнестичні критерії уратних нефропатій

- Спадковий анамнез: патологія органів сечової системи у родичів (хронічний пієлонефрит, гломерулонефрит, дизурія, сечокам'яна хвороба), хронічні запальні захворювання травної системи (гастрит, холецистит), артропатії, обмінні порушення (цукровий діабет, ожиріння, подагра, гіпертензія).
- Фонові стани: нервово-артритична конституція, ацетонемічні стани, алергічні та псевдоалергічні реакції, природжені аномалії розвитку органів сечової системи, ураження суглобів (рідко), варіабельність артеріального тиску, емоційна лабільність.
- Больовий синдром: занепокоєння перед сечовипусканням і нелокалізований абдомінальний біль (у дітей молодшого віку). Больові відчуття у поперековій ділянці (за типом кольки у дітей старшого віку).
- Дизуричний синдром: прискорене і болісне сечовипускання (інтенсивність пропорційна ступеню кристалурії), особливо у жаркий період року, коли на фоні зниження діурезу підвищується екскреція сольових кристалів, часто спостерігається зниження добового діурезу.

Лабораторно-інструментальні критерії уратних нефропатій

- Загальний аналіз сечі: зниження об'єму порції, помутніння з випаданням при стоянні осаду цегляного кольору, реакція сечі нижче 6,0; підвищена відносна щільність – 1028 – 1030 (може сягати 1040), мікропротейнурія, гематурія, наявність кристалів сечової кислоти бочкоподібної форми з подвійним променезаломленням.
- Біохімічний аналіз: підвищений вміст сечової кислоти у крові (гіперурикемія понад 0,35 ммоль/л) і сечі (гіперурикозурія понад 4 ммоль/л), мікроальбумінурія, підвищення рівня метаболітів перекисного окиснення ліпідів, збільшення індексу сечова кислота/креатинін.

Фосфатні дисметаболічні нефропатії у загальній структурі обмінних нефропатій за частотою сягають 5 – 15 %. Збільшення ниркової екскреції

фосфатів обумовлене низкою складних патогенетичних механізмів. Проте найчастіше причиною фосфатної кристалурії у дітей є хронічна інфекція сечової системи.

Етіопатогенетичні механізми фосфатуричних нефропатій

- Інфекції сечової системи.
- Порушення кальцієвого обміну.
- Порушення метаболізму вітаміну D.
- Тубулопатії
- Захворювання центральної нервової системи
- Патологія паратиреоїдних залоз.
- Природжені аномалії розвитку органів сечової системи.
- Переважно вегетаріанське харчування.

Клініко-анамнестичні критерії фосфатуричних нефропатій

- Спадковий анамнез: патологія органів сечової системи у родичів (хронічний пієлонефрит, сечокам'яна хвороба), хронічні запальні захворювання травної системи (гастрит, гастродуоденіт, виразкова хвороба).
- Фонова патологія: хронічна інфекція сечової системи, природжені аномалії розвитку органів сечової системи, хронічна патологія шлунково-кишкового тракту.
- Больовий абдомінальний синдром: відзначається, як правило, при фосфатно-кальцієвій кристалурії.

Лабораторно-інструментальні критерії фосфатуричних нефропатій

- Загальний аналіз сечі: помутніння з випаданням при стоянні осаду молочно-білого кольору, реакція сечі вище 7,0; кристали трипельфосфатів у вигляді призм з подвійним променезаломленням
- Біохімічний аналіз: добова екскреція фосфатів понад 2,5 – 4,0 мг/д, зниження антикристалоутворювальної здатності сечі до фосфатів та трипельфосфатів, збільшення індексу фосфор/креатинін.
- Бактеріологічний аналіз: наявність у сечі мікроорганізмів з уреазною активністю (*Proteus*, *Pseudomonas*).

Таким чином, програма обстеження і подальшого спостереження за дітьми при різних формах обмінних нефропатій складається з таких напрямів:

1. Клініко-анамнестичне обстеження

Генеалогічний аналіз.

Комплексна оцінка способу життя, характеру харчування, несприятливих факторів навколишнього середовища.

Оцінка супутньої патології.

2. Лабораторно-інструментальне обстеження

Загальноклінічний аналіз сечі.

Визначення функціонального стану тубулярного апарату нирок (проба Зимницького, рН сечі, титрована кислотність).

Бактеріологічне дослідження сечі.

Біохімічний аналіз сечі (концентрація кальцію, сечової кислоти, фосфатів, рівень креатиніну).

Добова екскреція солей.

Антикристалоутворювальна здатність сечі.

Тест сечі на кальцифілаксію.

Розрахунок індексів кальцій/креатинін, сечова кислота/креатинін, фосфор/креатинін.

УЗД нирок та органів черевної порожнини.

Єдність патогенетичних механізмів у різних фазах «дисметаболічного маршу» від дисметаболічної нефропатії до сечокам'яної хвороби визначає й загальні моменти терапевтичної тактики. Втім, традиційне лікування сечокам'яної хвороби – це, головним чином, видалення конкремента, що вже сформувався, тобто видалення продукту порушеного метаболізму. У той же час терапевтична тактика при дисметаболічних нефропатіях спрямована на ліквідацію обмінних порушень, тобто на першопричину захворювання, що, з точки зору основних канонів медицини, є оптимальним.

З урахуванням особливостей етіопатогенезу комплексне лікування при дисметаболічних нефропатіях передбачає включення заходів неспецифічного і специфічного (з урахуванням виду метаболічних порушень) характеру.

Неспецифічні заходи, як-то корекція способу життя, контроль процесів уродинаміки, лікування і профілактика інфекції сечової системи є загальними для різних видів нефропатій, незалежно від виду метаболічних порушень.

1. Корекція способу життя. Слід підкреслити, що гіпокінезія (руховий дефіцит) є одним із чинників, які спричиняють виникнення і прогресування дисметаболічних нефропатій у дітей. Основним патогенетичним моментом при гіподинамії є порушення метаболічних процесів у організмі, що супроводжується утворенням і нагромадженням літогенних речовин.

Обмежена фізична активність у дітей зазвичай пов'язана з нераціональним розпорядком дня дитини, перевантаженням навчальними заняттями. За даними різних досліджень, сучасні діти мало перебувають на свіжому повітрі (до 1 год), мало рухаються, проводять багато часу перед комп'ютером і телевізором (від 3 до 6 год).

Зниження фізичної активності чинить загальнонегативну дію на зростаючий організм – призводить до зниження імунітету, уповільнює кишкову моторику, викликає зміни метаболізму кісткової тканини, спричиняє порушення постави. Вказані процеси мають патогенетичний зв'язок із метаболічними процесами у нирках і також негативно впливають при дисметаболічних нефропатіях. Для корекції гіподинамії можна використовувати дозоване фізичне навантаження, піші прогулянки та

ранкову гімнастику. Тривалість фізичного навантаження повинна складати принаймні 30 хвилин на день 5 разів у тиждень. Не менш важливою рисою життя сучасної дитини є наявність психоемоційного перенавантаження. Стресові ситуації пов'язані з початком раннього навчання і його інтенсифікацією, необхідністю пристосовуватися до нової ситуації при вступі до дошкільного навчального закладу або школи, постійним зростанням потоку інформації, високим навчальним навантаженням. Симптомами психоемоційного перенапруження є стомлюваність, млявість, неспокійний сон або підвищена сонливість, головний біль, біль у животі, мінливий настрій, зниження апетиту. Ці ж скарги часто спостерігаються у дітей з дисметаболічними нефропатіями. Говорячи про зв'язок стресових ситуацій і обмінних нефропатій, слід також відмітити, що при частих нервово-психічних стресах може розвиватися уратурія за рахунок зниження рівня ферментів, які розщеплюють пуринові основи. У зв'язку з цим створення комфортного психоемоційного оточення в сім'ї та дитячому колективі, організація оптимального режиму дня, достатній за тривалістю сон, обмеження перегляду телепередач, зниження інтенсивності навчального навантаження, використання прийомів психологічного розвантаження, обов'язкове чергування фізичних навантажень і релаксації сприяють зниженню негативного впливу стресу на дитячий організм. Пріоритетну роль у виникненні метаболічних розладів відіграє нераціональне харчування. Сьогодні багато педіатрів констатують, що харчування дітей, особливо шкільного віку, найчастіше незбалансоване як за основними харчовими нутрієнтами, так і за режимом прийому їжі. На виникнення дисметаболічних нефропатій справляє вплив вживання питної води з високим вмістом різних солей, наявність у воді та продуктах харчування компонентів мінеральних добрив. Найбільш характерною сучасною особливістю є харчування "out of home", яке часто призводить до того, що діти вживають «дорослу» їжу, приготовлену за рецептурою, яка не відповідає вимогам дитячої дієтики. Харчування дітей часто виявляється одноманітним, гіповітамінізованим. Діти шкільного віку відмовляються від овочевих і фруктових страв, віддають перевагу харчуванню "fastfood", а в інтервалах між прийомами їжі зловживають чіпсами, солоними смаженими горіхами, солоними сухарями із смаковими добавками. Необхідно наголосити, що у більшості школярів спостерігається неадекватний нерегулярний питний режим, при цьому як питво часто використовуються штучні напої з високим вмістом вуглеводів. Наведені чинники значною мірою впливають на метаболічні процеси в зростаючому організмі, чинять пошкоджувальний вплив на структурні елементи нефрону. Привчання дітей до здорового харчування, зміна дієтичних пріоритетів у сім'ї, особливо з урахуванням того, що у більшості випадків дисметаболізм має сімейний характер, організація збалансованого продовольчого раціону є важливою компонентою в підтримці здорового способу життя дитини. Отже, корекція способу життя складається з

оптимізації фізичної активності, організації правильного режиму дня і раціонального адекватного харчування дитини.

2. Контроль процесів уродинаміки. Істотну роль у розвитку дисметаболічної нефропатії, а також її подальшій трансформації в сечокам'яну хворобу відіграє порушення уродинаміки. Уростаз призводить до порушення транспорту літогенних речовин як на рівні тубулярних відділів нефрону, так і сечової системи у цілому. Причинами уростазу у дітей можуть бути функціональні й органічні зміни: дискінезія сечовивідних шляхів, нейрогенні розлади сечовипускання, природжені аномалії розвитку сечової системи та ін. Важливим моментом в розвитку уродинамічних розладів є відсутність у дітей навичок регулярного сечовипускання. Так, при анкетуванні дітей молодшого шкільного віку з дисметаболічними нефропатіями виявлено, що 2/3 з них не дотримуються режиму своєчасних сечовипускань, а інтервал між сечовипусканнями перевищує 3,5 – 5,5 год. З урахуванням того, що уростаз є універсальною топічною умовою для кристалізації сечових солей навіть за відсутності їх підвищеної концентрації у сечі, необхідність контролю уродинаміки при дисметаболічних нефропатіях не викликає сумнівів. Корекція уродинамічних порушень у дітей з дисметаболічними нефропатіями передбачає:

- дотримання режиму регулярних і своєчасних сечовипускань;
- відновлення м'язового тону сечових шляхів за допомогою вправ ЛФК, спрямованих на зміцнення м'язів черевного преса і тазового дна;
- активний руховий режим (прогулянки, ранкова гімнастика, плавання);
- застосування апаратної фізіотерапії (електростимуляція, динамічна ампліпульс-терапія, динамічна нейростимуляція – ДЕНС), рефлексотерапії з використанням біологічно активних точок меридіанів: сечового міхура (V23, V60, V31, V40), нирок (R2, R3, R7), шлунку (E36), селезінки (RP6), переднього серединного меридіана (J3, J4) та ін.;
- своєчасне виявлення і лікування нейрогенних дисфункцій сечового міхура.

3. Лікування і профілактика інфекції сечової системи. Інфекція сечової системи нерідко супроводжує дисметаболічні нефропатії. При цьому наявність сечової інфекції може виступати як чинником кристалоутворення (уреазна активність деяких мікроорганізмів призводить до підвищення рН сечі, що сприяє зниженню розчинності та випаданню кристалів солей, переважно фосфатів), так і бути його наслідком (вторинний пієлонефрит на фоні дисметаболічної нефропатії, коли мікробно-запальний процес слугує додатковим патогенетичним чинником літогенезу, частіше при оксалатних і сечокислих обмінних порушеннях).

Незважаючи на складність взаємодії мікроорганізмів і метаболічних порушень, роль сечової інфекції у процесах кристало- та каменеутворення не викликає сумнівів. Це обумовлює необхідність проведення у дітей з дисметаболічними нефропатіями бактеріологічного дослідження сечі та призначення відповідної антибактеріальної терапії. Враховуючи те, що мікробно-запальний процес при дисметаболічних нефропатіях може набувати рецидивного характеру, для профілактики рекомендується проводити курси протирецидивної антимікробної терапії за допомогою уросептиків і фітоуросептиків. В якості фітотерапії використовуються збори, що чинять антисептичну, сечогінну та кристалолітичну дію. До складу таких сумішей можуть входити хвощ польовий, мучниця, брусниця, петрушка, ялівець, листя берези. У численних працях показана висока ефективність комплексного фітонірингового препарату канефрон у лікуванні та профілактиці мікробно-запальних і дисметаболічних процесів сечової системи у дітей. Заходи специфічного характеру мають істотне значення при дисметаболічних нефропатіях, проводяться диференційовано з урахуванням виду метаболічних порушень і включають дієтотерапію, корекцію метаболічних розладів та корекцію фізико-хімічних параметрів сечі.

1. Дієтотерапія. Характер харчування і питний режим є важливими чинниками реалізації дисметаболічних нефропатій. З урахуванням ролі характеру їжі, для корекції біохімічних зрушень залежно від типу обмінних порушень використовуються диференційовані дієти.

Проте сьогодні багато дослідників говорять про недоцільність строгих дієтичних обмежень з низки причин. По-перше, обмінні порушення довгочасні, відповідно і тривалість дієти пролонгована, а повне виключення деяких харчових інгредієнтів не завжди сприятливо позначається на розвитку зростаючого організму. По-друге, рекомендації, що надаються пацієнтам та їх батькам відносно дієти з виключенням широкого кола продуктів, іноді важко здійснені та можуть призводити до зниження комплайєнтності. По-третє, обмеження різного роду не завжди справляють позитивний вплив на психологічний стан дитини.

У зв'язку з цим основними рекомендаціями при дисметаболічних нефропатіях є створення раціонального повноцінного різноманітного харчування з урахуванням вікових потреб зростаючого організму, особливостей порушеного обміну та виключенням функціонального навантаження на тубулярний апарат нирок. При складанні дієтичних програм необхідно, передусім, звертати увагу на вміст у продуктах харчування метаболітів літогенних речовин.

Для оксалатної нефропатії важливо врахувати вміст щавлевої кислоти у продуктах харчування. При складанні раціону харчування дитини з дисметаболічною нефропатією необхідно виключити продукти, що містять оксалат більше 50 мг у 100 г, і обмежити продукти з вмістом щавлевої кислоти від 5 до 50 мг у 100 г. Вміст (мг/100 г) щавлевої кислоти

в продуктах харчування: шпинат (700), буряк (500), арахіс (187), шоколад (117), петрушка (100), порей (89).

Кількість продуктів, що підлягають повному виключенню з раціону (більше 50 мг щавлевої кислоти в 100 г), насправді, не така значна. Крім того, слід зазначити, що здатність багатих на оксалати продуктів посилювати екскрецію оксалатів залежить не лише від їх вмісту, але і від біодоступності, розчинності та форми, в якій існують їх солі. Так, лише шпинат і ревінь, як вважається, становлять ризик як харчові продукти при обмінних нефропатіях, оскільки містять велику кількість біодоступних оксалатів. Загальні рекомендації щодо харчування у разі оксалатної дисметаболічної нефропатії відповідають лікувальній дієті № 5. З урахуванням можливої супровідної алергопатології при оксалуричних нефропатіях слід виключати облігатні та факультативні харчові алергени. Традиційне призначення при оксалурії капустяно-картопляної дієти обґрунтоване низьким вмістом щавлевої кислоти в цих продуктах. Крім того, значна кількість кальцію у картоплі утримує оксалати в нерозчиненому стані і сприяє повному виведенню оксалатів з калом.

З огляду на те, що при оксалурії спостерігається зниження у кишечнику специфічної мікрофлори *Oxalobacter pylory*, важливою перевагою капустяної клітковини є її відновлювальний вплив на життєдіяльність кишкової мікрофлори, а також досить виражений стимулювальний ефект на рухову функцію травного каналу. Слід також відмітити, що зниженню оксалурії сприяє вживання кальцію. Так, у дослідженні В.Несс et al. (2008) було доведено, що у здорових суб'єктів гіпероксалурію, яка спровокована 20-кратним підвищенням оксалатного навантаження, можна повністю усунути високим, близько 4 г/д, прийомом кальцію. У раціоні необхідно збільшувати вміст вітамінів, особливо В6, який нормалізує обмін щавлевої кислоти, та вітаміну А, який позитивно впливає на слизові оболонки сечових шляхів. У зв'язку з тим, що утворення щавлевої кислоти в організмі підвищується при надмірному споживанні вітаміну С, його добове надходження за рахунок харчових продуктів і медикаментозних препаратів не повинно перевищувати 150 – 200 мг.

Для уратної нефропатії характерне нагромадження і надмірне виведення сечової кислоти ендогенної та екзогенної природи та її солей – уратів. У результаті обміну нуклеопротейдів у організмі відбувається ендогенне утворення сечової кислоти. Водночас вживання з їжею великої кількості нуклеопротейдів може викликати підвищену екскрецію з сечею сечової кислоти екзогенного походження. Зважаючи на це, при складанні дієти у разі уратної дисметаболічної нефропатії потрібно обмежувати продукти, які містять пурини.

Вміст (мг/100 г) пуринів у деяких продуктах харчування: чай (2800), какао (1900), кава (1200), шоколад (620), печінка (95), сочевиця (70), короп (54), свинина (48), боби (44), м'ясо яловиче (40), вівсяна крупа (33),

брюссельська капуста (23), рис (18), пшеничне борошно (6,5). Загальні рекомендації щодо харчування у разі уратної дисметаболічної нефропатії відповідають лікувальній дієті № 6. Необхідно підкреслити, що при складанні меню для дитини з уратною дисметаболічною нефропатією слід не перевищувати білкову компоненту харчового раціону, оскільки ендогенне виділення сечової кислоти максимальне в умовах білкового навантаження. Тваринні білки необхідно вживати у першій половині дня, до 16 години з розрахунку 100 –150 г/д не частіше 3 разів на тиждень. Не рекомендується вживання копчених і смажених м'ясних продуктів, які за вмістом пуринів та їх абсорбцією у кишечнику перевершують варене м'ясо. Відварені м'ясопродукти при кулінарній обробці втрачають 50 % пуринів і тому їх вживання переважне. У той же час високий вміст пуринових компонентів у м'ясних і рибних бульйонах пояснює необхідність їх виключення з раціону. Також повністю виключаються ковбаси, субпродукти, фарші з м'ясопродуктів, холодець, консерви, м'ясо молодих тварин (курчата, телятина). Харчовий раціон дитини з уратною нефропатією повинен містити овочі та фрукти. Урикозуричний ефект чинять яблука, груші, сливи, виноград, цитрусові. З овочів слід рекомендувати картоплю, білокачанну капусту, буряк, моркву, кабачки, огірки. Овочеву і фруктову дієту доцільно чергувати з молочнокислою. Також показані продукти, що містять вітаміни А, В6.

При фосфатній дисметаболічній нефропатії основними дієтичними напрямками є застосування продуктів з переважанням кислотних валентностей і обмеження продуктів, багатих кальцієм. Загальні дієтичні рекомендації у разі фосфатної дисметаболічної нефропатії відповідають лікувальному столу № 14.

Розподіл продуктів за переважанням лужних і кислотних валентностей:

Кислотні валентності:

- Незрілі фрукти, чорнослив.
- Сухі боби, цибуля (зелена і ріпчаста), баклажани, гриби, гарбуз, крохмалисті овочі.
- Кисломолочні продукти (більше двох днів зберігання), вершкове масло, сир, вершки, морозиво.
- Арахіс, волоський горіх, сухий кокосовий горіх, усі смажені та солоні горіхи.
- Соки з додаванням цукру і консервантів.
- Солодкі газовані напої, какао, кава, чорний чай, морси, компоти (з додаванням цукру).
- Маргарини, рафіновані та термічно оброблені рослинні олії.
- Рис, манна крупа, білий хліб, локшина, ріжки, картопляний крохмаль.
- М'ясні та рибні продукти.
- Джеми, варення, кондитерські вироби, шоколад, цукерки, яйця.

Лужні валентності.

- Зрілі: яблука, абрикоси, банани, манго, персики, груші, дині, кавуни, апельсини, лимони, а також родзинки.
- Зелені бобові стручки, буряк (плід і листя), кабачки, патисони, кріп, петрушка, селера, білокачанна капуста, цвітна капуста, морква, огірки, шпинат, усі зелені листові рослини.
- Свіжі кисломолочні продукти, свіже молоко, молочна сироватка (некисла), свіжий сир.
- Мигдаль, свіжий кокос.
- Соки - фреш з овочів, фруктів, ягід, а також сік лимона.
- Трав'яні чаї, кавові напої.
- Пшоно.

Хворим при фосфатній дисметаболичній нефропатії не показані лимони, грейпфрути, кавуни, підлягають обмеженню сливи, агрус, груші, томати, буряк, шпинат. Також слід обмежити у харчуванні магнієвмісні продукти: гарбузове насіння (534 мг/100 г), мигдаль (304 мг/100 г), кавун (224 мг/100 г), гречана крупа (200 мг/100 г), фундук (172 мг/100 г).

Рекомендується дотримуватися дробного режиму харчування 5 – 6 разів на добу. У разі супутньої гіперсекреції шлункового соку необхідно виключити з дієти гострі закуски, прянощі, що є активаторами секреторної функції шлунка.

З метою обмеження кальцію в раціоні зменшують вживання молочних продуктів. Слід пам'ятати, що тривале обмеження в раціоні продуктів, які містять кальцій, негативно впливає на обмін речовин, тому на тлі основної дієти можуть використовуватися так звані періодичні зигзаги з включенням продуктів, багатих на кальцій.

У раціоні збільшують харчі, що містять вітамін А та каротини.

2. Медикаментозна корекція метаболічних зрушень. Застосування медикаментозної корекції при дисметаболичних нефропатіях проводиться з метою впливу на обмінні процеси і задля зниження концентрації літогенних речовин у сироватці крові та сечі.

Медикаментозна терапія при оксалатній нефропатії

Препарати вітаміну В6 – активація транспорту амінокислот, зниження рівня ендогенної щавлевої кислоти.

Препарати вітаміну В2 – нормалізація окисно-відновних реакцій і тканинного дихання.

Препарати вітаміну А – антиоксидантна дія, збільшення захисних властивостей сечі, блокування кристалізації.

Препарати вітаміну Е – антиоксидантна дія, стабілізація клітинних мембран, підвищення біологічної активності вітаміну А.

Препарати магнію – інгібування кристалізації оксалатів кальцію у сечі.

Пробіотики – вплив на метаболізм *Oxalobacter formigenes* у кишечнику (запобігання абсорбції оксалатів).

Ентеросорбенти – абсорбція щавлевої кислоти з кишечника.

Медикаментозна терапія при уратній нефропатії

Цитратні препарати – інгібування кристалізації сечових солей, підтримка оптимального значення рН сечі для запобігання утворенню конкрементів, зниження секреції кальцію нирковими канальцями, збільшення екскреції цитрату.

Урикозуричні препарати – гальмування всмоктування сечової кислоти у проксимальних канальцях нирок і посилення її виведення з сечею, інгібування активності ферментів, які беруть участь у синтезі пуринів.

Урикостатичні препарати – зменшення утворення сечової кислоти в організмі, інгібування активності ксантиноксидази – ферменту, що перетворює гіпоксантин і ксантин у сечову кислоту.

Антиоксиданти – стабілізація біологічних мембран клітин.

Медикаментозна терапія при фосфатуричній нефропатії

Метаболічні препарати, що впливають на кисло-лужний стан – зміщення показника кисло-лужного стану у кислий бік.

Ентеросорбенти – зниження всмоктування в кишечнику фосфору та кальцію.

Антиоксиданти – стабільність біологічних мембран клітин.

Антациди – зниження всмоктування в кишечнику фосфору.

Слід зазначити, що запорукою ефективності терапії при дисметаболічних нефропатіях є не лише усунення обмінних порушень, але і тривала підтримувальна корекція з метою запобігання рецидивам і трансформації у нефролітиаз.

3. Корекція фізико-хімічних параметрів сечі. Корекція фізико-хімічних властивостей сечі спрямована на пригнічення процесів кристалізації літогенних речовин.

При цьому важливе значення приділяється регуляції балансу інгібіторів та промоторів кристалоутворення. Основними компонентами регуляції параметрів сечі при дисметаболічних нефропатіях є використання кристалолітиків, фітолітиків і корекція кисло-лужного стану.

При *оксалатній нефропатії* лікувальний вплив на параметри сечі здійснюється за допомогою інгібування кристалізації оксалатів кальцію в сечі, збільшення діурезу, зниження питомої ваги і підвищення рН сечі (6,0 – 6,8) та проводиться з використанням:

- препаратів магнію;
- фітотерапії (березові бруньки, кукурудзяні стовпчики, квітки волошки, сім'я льону та ін.);

- магнеєво-карбонатних мінеральних вод (рН 6,8 – 8,5) слабкої мінералізації (Смирновська, Слав'яновська, Нафтуса, Єсентуки – 20);
- дієти з переважанням лужних валентностей;
- питного режиму та діуретичної терапії (діурез = 40 мл/кг на добу).

При *уратній нефропатії* необхідно досягати підвищення рН сечі до 6,2 – 6,8 (підлугування сечі), збільшення діурезу, зниження питомої ваги сечі, що здійснюється за допомогою:

- цитратних сумішей;
- фітотерапії (звіробій, безсмертник, ромашка, липа, бузина та ін.);
- мінеральних вод (рН 7,2 – 8,5) середньої мінералізації (Свалява, Лужанська, Поляна Квасова, Боржомі, Нафтуса, Єсентуки – 4);
- дієти з переважанням лужних валентностей;
- питного режиму та діуретичної терапії (діурез \geq 40 мл/кг на добу).

При *фосфатній нефропатії* необхідно проводити зниження рН сечі ($< 6,5$), санацію сечі, інгібування кристалізації фосфатів у сечі. Рекомендується використання:

- профілактичних курсів уроантисептиків в альтернуючому режимі для профілактики інфекції сечової системи;
- фітотерапії (брусниця, петрушка, звіробій, мучниця, дика морква, лопух, лепеха та ін.);
- мінеральної води з кислою реакцією (Доломітовий нарзан);
- дієти з переважанням кислих валентностей;
- питного режиму з обмеженням діурезу ($\leq 25 - 30$ мл/кг на добу).

На закінчення необхідно зазначити, що дисметаболічні нефропатії є актуальною проблемою внаслідок їх високої поширеності у дітей, а також вірогідності дебюту «дисметаболічного маршу», у зв'язку з чим потрібно брати до уваги наведені діагностичні критерії й проводити своєчасну корекцію та моніторинг для запобігання прогресуванню нефропатій.

ОСТЕОПОРОЗ У ДЕТЕЙ

Фролова Т.В.

Харьковский национальный медицинский университет

Остеопороз (ОП) (греч. *osteon* - кость + *poros* - пора) рассматривается как мультифакторное системное метаболическое заболевание костной системы, характеризующееся снижением костной массы в единице объема, нарушением микроархитектоники кости, приводящее в результате чрезмерной хрупкости костей к высокому риску переломов.

Первые сообщения об изменении структурно-функционального состояния костной ткани в детском возрасте появились еще в XVII веке, когда впервые было сформулировано понятие „внутриутробный рахит”. Несколько позднее Лобштейн (1834 г) выделил несовершенный остеогенез в качестве самостоятельной нозологической формы и дал ей название „патологическая ломкость костей”. В 1849 г. была описана врожденная ломкость костей детей грудного возраста, ранние проявления которого начали называть врожденным остеопрозом или *osteogenesis imperfecta congenita*. Патогенез системного ОП у детей ученые тех времен трактовали по разному. Так, в первой трети прошлого столетия ОП объясняли усилением резорбции костной ткани или торможением процесса костеобразования при условии сохранения темпов резорбции, а также сочетанием этих процессов в патогенетическом механизме. Относительно патогенетических механизмов дизметаболических нарушений плотности костной ткани выдвигались различные теории. Например, первичные нарушения костного обмена связывали с дискоординацией ферментативных систем, которые принимают участие в процессах обмена кости, а позднее методами морфологического исследования при ОП было доказано патогенетическое влияние нарушений структурной организации коллагеновых фибрилл. На этапе несовершенного остеогенеза было описано достаточно редкое заболевание – идиопатический ювенильный ОП. Позднее Linderman K. (1951 г.) представил информацию о ОП позвоночника неясного генеза у детей с деформацией тел позвонков – заболевание „рыбных” позвонков. Представленные работы стали этапными в развитии понимания формирования патологии КТ у детей.

На современном этапе данным ВОЗ он занимает четвертое место после сердечно-сосудистых заболеваний, онкопатологии и сахарного диабета. На современном этапе это заболевание получило название "тихой или безмолвной эпидемии", так как, протекая бессимптомно, нередко диагностируется уже при наличии осложнений, т.е. переломов. Установлено, что переломы, связанные с ОП, регистрируются чаще, чем инфаркт миокарда, инсульты и рак молочной железы, а практически каждый пятый пациент с остеопоротическим переломом шейки бедра или позвоночника в течение года умирает. У женщин число случаев смерти от

перелома шейки бедра равно погибшим от рака молочной железы и в 4 раза больше, чем от рака эндометрия. Медико-социальный ущерб от ОП измеряется в миллиардах долларов, сотнях тысяч больных и инвалидов. Экономические затраты на диагностику, лечение и реабилитацию пациентов с остеопоротическими переломами определяются как очень высокие. Так, ежегодные траты только на госпитализированных пациентов с переломами шейки бедра составляют 300 в Швеции, 600 - во Франции и 847 миллионов евро - в Англии. Серьезность проблемы ОП трудно преувеличить, поскольку к 2050 году прогнозируется увеличение числа остеопоротических переломов шейки бедра до 6.260.000 случаев.

До недавнего времени это заболевание рассматривалось как болезнь исключительно пожилых людей, что связывали с потерей костной массы. Однако в настоящее время доказано, что истоки ОП лежат в детском возрасте, когда происходит интенсивное увеличение костной массы.

В онтогенезе костная система, как и другие системы организма человека, претерпевает возрастные изменения. Как известно, закладка и развитие скелета начинается со 2-го месяца внутриутробного развития и продолжается до 25-30 лет. Возрастные изменения скелета наиболее заметны в первые два года постнатального периода, в возрасте 8-10 лет и в период полового созревания, когда наблюдаются интенсивные процессы линейного роста. В этом плане особое значение придают периоду полового созревания, так как к его завершению уровень костной массы во многих участках скелета достигает 86%, а в отдельных участках 100% костной массы взрослого человека. Рост тесно взаимосвязан с развитием органов и систем ребенка и приводит к появлению количественных различий в структуре и функциях органов и систем развивающегося организма. Применительно к костям скелета ростовые процессы характеризуются увеличением линейных размеров костей. За рубежом полагают, что у детей на фоне интенсивных ростовых процессов может возникать диссоциация между темпами роста костей скелета и уровнем предобеспеченности кальцием, которая и приводит к развитию остеопении или даже остеопороза. При дефиците потребления кальция остеопения и остеопороз не исчезают при завершении ростовых процессов.

Развитие костной системы связывают с каскадом дифференцировочных процессов в клетках и тканях, а также накоплением минерала и увеличением костной минеральной плотности с возрастом. Необходимо учитывать, что в своем развитии костная ткань проходит последовательно три стадии: постепенное нарастание массы, период стабилизации и физиологическое уменьшение плотности кости. Современные данные указывают на то, что кость представляет собой динамичную живую ткань с высокой чувствительностью к различным регуляторным, контролирующим механизмам, а также к эндо- и экзогенным влияниям.

В основе постоянно протекающих процессов костной перестройки лежит активность костных клеток – остеобластов и остеокластов. В настоящее время считается, что остеобласты происходят из мезенхимальных клеток костного мозга, а остеокласты - из моноцитов крови. Продолжительность жизни остеобласта - 3 месяца, а остеокласта - 2 недели.

Впервые остеобласты были описаны Г. Поммером в 1885 г. В зрелой пластинчатой кости они встречаются в двух формах: 1) активные остеобласты - кубические или цилиндрические клетки с тонкими отростками. Они располагаются на поверхности кости в зонах костеобразования и покрывают 2-8% общей костной поверхности. Типичный фермент - щелочная фосфатаза. 2) покрывающие кость клетки-вариант терминальной трансформации остеобластов, плоские клетки, покрывающие 70-80% костной поверхности в скелете взрослого человека. Эти клетки образуют гемато-целлюлярный барьер кости.

Активные остеобласты формируют остеонидные пластинки вновь образующегося костного вещества путем отложения коллагеновых волокон и основного вещества (протеогликанов), которые они синтезируют. В зоне формирования новой кости находятся 300-400 остеобластов, за период в 8-9 дней они синтезируют слой остеоида (неминерализованного матрикса) толщиной в 12 мкм. Скорость образования остеоида - 25 мкм/сут. После 10-дневного периода созревания остеоида наступает его минерализация. Каждый десятый остеобласт после завершения формирования костного вещества оказывается замурованным в минерализованный матрикс и превращается в остеоцит. Остальные остеобласты остаются на поверхности кости и переходят в неактивное состояние, образуют барьер плоских клеток. Срок активной жизни остеобласта составляет 10-20 суток.

Остеоциты локализуются в костных лакунах в толще минерализованного костного матрикса. Каждая клетка контактирует с соседним остеоцитом с помощью тонких отростков, лежащих в костных канальцах. Остеоциты в нормальной кости обеспечивают внутрикостный транспорт питательных веществ, минералов и продуктов метаболизма, а тем самым способствуют координации активности костных клеток.

Остеокласты - крупные многоядерные клетки, характеризующиеся высокой активностью тартрат-резистентной кислой фосфатазы. В зрелой кости 0,1-1% поверхности занимают лакуны, содержащие остеокласты (активная резорбция), 5-10% поверхности занимают пустые лакуны (неактивная резорбция). Под действием высвобождаемых остеокластами ферментов и водородных ионов происходит растворение и деградация матрикса кости. Ключевую роль в формировании, дифференцировке и активности остеокластов играют члены семейства факторов некроза опухоли: RANK, RANKL, OPG, которые являются молекулярными посредниками других медиаторов ремоделирования костной ткани. RANK

- рецептор-активатор ядерного фактора κB , экспрессируется на поверхности гемопоэтических клеток-предшественников остеокластов, рецептор для RANKL. RANKL – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора κB , экспрессируется на остеобластах и стромальных клетках, а также Т-лимфоцитах и др. RANKL связывается с RANK, находящимся на предшественниках остеокластов, стимулирует их дифференцировку и активность, ингибирует апоптоз. OPG – остеопротегерин, растворимый «ложный» рецептор RANKL, конкурентно тормозит связывание RANKL с RANK, тем самым блокирует образование остеокластов, повышает массу кости. Система RANKL/RANK/OPG, а точнее баланс между продукцией RANK и OPG, занимает центральное место в регуляции резорбтивной активности остеокластов. Интегральным показателем метаболической активности костной ткани служат продолжающиеся в течение всей жизни процессы активной перестройки и обновления костных структур. Эти процессы, с одной стороны, являются важным механизмом поддержания минерального гомеостаза, с другой - обеспечивают структурную адаптацию кости к меняющимся условиям функционирования. Костная ткань ребенка интенсивно обновляется. В детском и подростковом возрасте костный баланс, т.е. конечная разница между количеством разрушенной и вновь образованной костной ткани (кортикальной и трабекулярной) в каждом цикле ремоделирования остается положительным. Скорость обновления костной ткани у детей достигает 30-100% в год и осуществляется на 100% её поверхности. Это существенно отличается от перестройки костной ткани у взрослых. В сочетании с высокой частотой активации ремоделирования положительный костный баланс обеспечивает эффективный механизм быстрого увеличения костной массы, свойственный детству. Интенсивное накопление костной ткани со скоростью примерно 8% в год продолжается до 20-30 лет. Процессы разрушения старой кости и образование новой, что составляет цикл ремоделирования костной ткани, происходят постоянно. Во время роста удлинение кости происходит за счет ростового хряща, а ее расширение - за счет отложения вновь образованной костной ткани в субпериостальном костном пространстве. Продолжительность полного цикла процесса ремоделирования составляет в среднем 5 месяцев, из них 3 недели занимает процесс резорбции. Костное ремоделирование является механизмом, направленным на сохранение гомеостаза, рост и обновление костной ткани и осуществляется группой специфических клеток, так называемой базальной многоклеточной единицей (БМЕ). Продолжительность жизни БМЕ - 6-9 месяцев. Костный объем, замещаемый одной БМЕ - $0,25 \text{ мм}^3$. Интервал между последовательными эпизодами ремоделирования в одном и том же участке скелета - 2-5 лет. Ремоделирование начинается с резорбции участка "старой" костной ткани. Этот процесс продолжительностью около 2-х недель заканчивается образованием полости резорбции. Затем остеобласты атакуют полость

резорбции, где в течение 3 месяцев строят новый костный матрикс с последующей его минерализацией. Оба процесса - резорбция и костеобразование - тесно связаны и являются результатом клеточного взаимодействия остеокластов и остеобластов между собой. Скорость обмена всего скелета - 10% в год, в том числе кортикальной кости (75% скелета) - 4% в год, а трабекулярной кости (25% скелета) - 28% в год.

Костная масса остается стабильной, пока одинаковы как средняя скорость резорбции, так и костного новообразования. Накопление костной массы в детском возрасте является результатом взаимодействия многих факторов. Так доказано, что генетические факторы определяют вариабельность костной минеральной плотности на 80%, другие, в том числе экзогенные причины - на 20-25%. Наиболее типичной генетически обусловленной патологией, сопровождающейся ОП и переломами костей, является несовершенный остеогенез. Нарушение формирования костного матрикса и его минерализации может быть связано с полиморфизмом генов рецепторов витамина D, эстрогена и коллагена I типа.

Экзогенные причины, среди которых особое место занимают недостаточное питание и гипокinezия могут существенно воздействовать на процессы накопления костной массы, модифицировать генетическую программу, и, таким образом, снижать уровень пиковой костной массы. Состояние костной массы ухудшается при недостаточности питания разного характера (табл. 1).

Таблица 1

Факторы питания влияющие на костную массу

Причины/характер дефицита	Основные механизмы, ведущие к нарушению формирования и минерализации кости
Мальабсорбция	Дефицит минералов и компонентов костного матрикса ведет к снижению костеобразования
Кальций	Снижение костеобразования, накопления костной массы, нарастание неминерализованного остеоида
Медь	Снижение прочности поперечных соединений коллагена (Gross-links), мышечная слабость
Витамин D	Снижение всасывания кальция в кишечнике, снижение синтеза остеокальцина, нарушение минерализации костного матрикса, мышечная слабость
Витамин C	Снижение гидроксирования пролина с уменьшением образования костного коллагена, снижение образования остеоида, нарушение созревания остеобластов
Витамин K	Нарушение синтеза молекул остеокальцина, минерализации костного матрикса
Вегетарианская диета, богатая пищевыми волокнами	Недостаточное поступление и всасывание кальция
Анорексия невроза	Гипогонадизм, недостаточное образование IGF-1, дефицит поступления нутриентов, истощение, повышенный выброс

	кортизола
Тотальное парентеральное питание	Неадекватное поступление витаминов и минералов ведет к недостаточной костной минерализации
Недоношенные дети	Длительная вентиляция легких, применение глюкокортикоидов, диуретиков и недостаточное питание сопровождаются снижением процессов костного формирования и минерализации.

Хорошо известно, что среди компонентов пищи кальций наиболее существенно влияет на формирование костной ткани. Недостаточное потребление кальция отрицательно сказывается на линейном росте, позже - сопровождается уменьшением минеральной плотности костной ткани. Установлено, что ежедневное поступление кальция меньше 400 мг сопровождается постепенной задержкой роста и снижением массы тела школьников. У детей, получавших кальций менее 250 мг в день, отмечено значительное снижение длины, массы тела и костной минеральной плотности. В настоящее время накоплены данные о том, что низкое потребление кальция ребенком может длительно не проявляться клинически. Однако, в последствии это часто становится причиной развития остеопении, ОП и увеличения частоты переломов в критические периоды жизни, в зрелом и пожилом возрасте. Учитывая взаимосвязь кальция с процессами роста костей, формированием и минерализацией скелета, отмечается важность обеспечения возрастной потребности в кальции быстро растущего ребенка. Исследованиями как зарубежных, так и Украинских ученых установлено свидетельствуют о том, что более 75% детей потребляют недостаточно кальция с продуктами питания. Пороговые значения потребления кальция в различные периоды жизни человека (Беневоленская Л.И., Торопцова Н.В., 2003 г.): дети 0-6 мес – 210 мг/сут., 6 мес-1год – 270 мг/сут., 1-3 года – 500 мг/сут., 4-8 лет – 800 мг/сут., 9-13 лет – 1300 мг/сут.; подростки 14-18 лет – 1300 мг/сут.

Общеизвестно, что витамин D улучшает всасывание и отложение кальция в костной ткани. При дефиците витамина D резко нарушается всасывание кальция, компенсаторно повышается уровень ПТГ в крови, который активизирует костную резорбцию и ускоряет потерю костной массы. В последнее десятилетие отмечается, что практически все группы населения потребляют кальций и витамин D в количествах ниже возрастной нормы. Данных об обеспеченности витамином D крайне мало и они противоречивы. Вместе с тем малоподвижный образ жизни, недостаточное пребывание детей на свежем воздухе, недостаточная инсоляция способствует формированию «задолженности» по витамину D.

Установлено, что формирование прочной кости связано также с достаточным потреблением белка: при дефиците белка в рационе снижается костная масса. Большое значение для нормального формирования и развития скелета имеют также фосфор, железо, медь, цинк, йод, марганец, витамины К, С, группы В, особенно В₆.

Как уже было отмечено выше, одним из важнейших экзогенных факторов, влияющих на прочность кости, является физическая активность. Получено много убедительных фактов, свидетельствующих о том, что гиподинамия способствует уменьшению костной массы, снижает темпы минерализации скелета. В то же время доказано, что механическая нагрузка на кость способствует нарастанию костной массы.

В настоящее время доказано, что нарушение продукции или взаимодействия кальций регулирующих гормонов (паратиреоидный гормон, кальцитонин, активный метаболит витамина Д₃ - кальцитриол), глюкокортикостероидов, андрогенов надпочечников и других половых гормонов, тироксина, соматотропного гормона, инсулина, ростовых факторов и местных факторов, продуцируемых костными клетками (простагландины и др) вызывают снижение минеральной плотности кости у детей (остеопению/остеопороз). Общим патогенетическим аспектом развития ОП является нарушение D-эндокринной системы (ранее называлась «система витамина D»), которая включает: дефицит витамина D, нарушение его метаболизма, изменение количества и активности рецепторов к витамину D в кишечнике и в костях.

Эпидемиологические исследования за рубежом и на Украине свидетельствуют о значительной распространенности у детей факторов риска, нарушающих возрастные закономерности накопления и минерализации костной массы. В последнее время все чаще высказывается точка зрения о том, что пониженный уровень костной массы в детском возрасте обусловлен комплексным воздействием множества факторов риска (табл. 2).

Таблица 2

Факторы риска снижения минеральной костной плотности у детей

Факторы риска	Состояния, заболевания
Генетические	<ul style="list-style-type: none"> - женский пол - низкая пиковая масса кости у родителей - некоторые генетически зависимые болезни
Гормональные	<ul style="list-style-type: none"> - позднее начало менструации - аменорея - нарушение менструальной функции
Внешнесредовые	<ul style="list-style-type: none"> - курение - употребление алкоголя - гиподинамия - избыточная двигательная активность - длительная иммобилизация - низкое потребление кальцийсодержащих продуктов - дефицит витамина D в пище
Ятрогенные	<ul style="list-style-type: none"> - глюкокортикоиды - тиреоидные гормоны - химиопрепараты - фуросемид

		- антиконвульсанты
Хронические болезни	соматические	- болезни печени и других органов пищеварения - патология почек - хроническая бронхолегочная патология, др.

Эти факторы риска в равной степени могут быть отнесены к взрослым и, в небольшой модификации, к детям. В последние годы также доказано, что ряд хронических заболеваний у детей могут сопровождаться развитием остеопении и ОП. Их число достаточно велико: хронические заболевания печени, почек, целиакия, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, эндокринная патология, особенно сахарный диабет, патология бронхолегочной системы и др. Развитие ОП при хронических заболеваниях имеет мультифакториальную природу. При этом негативное влияние хронической патологии на кость может быть значительно отдалено по времени и усиливаться неполноценным питанием, снижением двигательной активности, применением большого количества медикаментов. В связи с этим за рубежом нередко остеопороз при соматических болезнях называют симптоматическим ОП. Отдельно выделяют транзиторную остеопению/остеопороз, которая нередко регистрируется при задержке роста и пубертата, в период пубертатного скачка роста, длительной иммобилизации и т.п. В литературе до сих пор дискутируется вопрос о возможности постановки диагноза ОП, если имеется снижение костной массы, но переломов костей еще нет. В этих случаях рекомендуется использовать термин "остеопатия" или ассимптоматический ОП.

Доказано, что в основе развития ОП лежит дисбаланс в постоянно поддерживающей равновесие системе метаболизма костной ткани, в случае если интенсивность образования последней существенно уступает костной резорбции. Дефиниция костной массы является ключевым понятием для определения ОП. Под ней понимают количество костной ткани индивидуума, выраженное, как правило, в относительных величинах.

Уменьшение костной массы при ОП происходит вследствие дисбаланса процессов костного ремоделирования. При этом выделяют две главные характеристики костного обмена:

- ОП с высоким костным обменом, при котором высокая резорбция не компенсируется нормальным или повышенным процессом костеобразования;
- ОП с низким обменом, когда процесс резорбции находится на нормальном уровне, но имеется снижение процесса костеобразования.

И та и другая характеристики могут встречаться как различные ситуации у одного больного. При ОП страдает как кортикальная, так и трабекулярная костная ткань. Известно, что позвоночник на 95% состоит из трабекулярной ткани, в то время как в бедренной кости ее содержание

составляет 20%. Процессы ремоделирования протекают более активно в трабекулярной кости, поэтому признаки ОП раньше появляются в позвонках. Истончение трабекул и нарушение их структуры расценивается как основной дефект при ОП, ибо в условиях нарушенного ремоделирования достаточное формирование новой костной ткани невозможно и костные потери становятся необратимыми.

Кортикальная кость истончается вследствие образования резорбционных полостей, что приводит к порозности кости. Таким образом, потеря костной массы, порозность и возникновение микропереломов, являются основой для переломов костей.

Классификация ОП у детей и подростков, к сожалению, разработана недостаточно. Согласно существующим классификациям выделяют первичный и вторичный ОП. О первичном ОП говорят в случаях, когда неизвестны явные причины его развития. К нему относят: ювенильный, идиопатический и ОП половой зрелости. Вторичный ОП разделяют на ОП, связанный с соматическим заболеванием и «ятрогенный» ОП, вызванный приемом лекарственных препаратов. Однако эта классификация не учитывает широкое распространение остеопении у практически здоровых детей. Врачам-педиатрам чаще приходится встречаться с медикаментозными остеопениями или вторичным ОП. Существуют данные о частоте встречаемости остеопении у детей особенно пубертатного возраста, которые не имеют хронической соматической патологии и не принимают лекарственные препараты, вызывающие ее развитие. Так, Михайлов С.А., Малинин В.Л., Мазуренко О.Г. (2003 г.) отмечают, что частота встречаемости ОП у лиц 15-18 лет, проживающих в России составляет 44% (DEXA - L₂-L₄). Приводятся данные о том, что снижение МПК на 11-32% имеют до 57,14% подростков 15-16 лет. При этом остеопения/остеопороз диагностированы у 43,48% обследованных.

В настоящее время существует рабочий вариант классификационных критериев ОП у детей и подростков (Крись-Пугач А.П., Кинчая-Полищук Т.А., Гайко О.Г., 2002), который на наш взгляд позволяет врачу-педиатру ориентироваться в разнообразных нарушениях костной ткани и проводить своевременное лечение и профилактику ОП в растущем организме. Согласно этой классификации выделяют:

- *по возрастному фактору*: ОП раннего детского возраста (до 12 лет); ОП старшего детского возраста(12-14 лет); ювенильный ОП (старше 14 лет);
- *по этиологическим факторам*: врожденный, приобретенный
- *по распространенности*: системный, локальный
- *по характеру изменений костной структуры*: диффузный, очаговый, пятнистый, смешанный.

Проблема профилактики и лечения ОП как на Украине, так и за рубежом изучается особенно активно в последнее десятилетие. Это связано прежде всего с достижениями современной науки, возможностью

использования для определения минеральной костной массы и минеральной плотности кости в отдельных участках скелета и во всем скелете высокоточных методов исследования, которые легко выполнимы, безопасны и могут повторяться в динамике заболевания у одного и того же больного, например, с целью контроля эффективности терапии. К таким методам относят: рентгенографию костей скелета, фотонную и рентгеновскую денситометрию, количественную компьютерную томографию количественную ультразвуковую денситометрию, компьютерную фото денситометрию и др. Каждый из этих методов занимает свою нишу в диагностике заболевания.

Рентгенография давно и довольно активно используется для диагностики ОП и его осложнений. Однако ее нельзя отнести к методам ранней диагностики, что особенно важно в педиатрической практике, поскольку рентгенологические признаки ОП появляются тогда, когда 20-30% костной массы уже потеряно. Кроме того, этот метод по своей точности и воспроизводимости результатов значительно уступает современным методам остеоденситометрии.

Фотонные и рентгеновские денситометры подразделяются на моно- и дихроматические. Монохроматические дают возможность исследовать только кортикальную ткань, дихроматические методы - кортикальную и трабекулярную кость, что позволяет определять минеральную костную плотность периферического и осевого скелета.

С 1994 года по рекомендации экспертов ВОЗ «золотым стандартом» диагностики МПК считают рентгеновскую двухэнергетическую остеоденситометрию (DXA или DEXA - dual energy x-ray absorbiometry), который сочетает в себе: возможность исследования осевого и периферического участков скелета, высокую чувствительность и специфичность, точность и низкую ошибку воспроизводимости, минимальную дозу облучения и быстроту исследования. Многие приборы снабжены программой total body, позволяющей определить содержание минералов во всем скелете, исследовать мягкие ткани (мышечную и жировую). Методом DXA, в результате сканирования определенного участка скелета, производится измерение двух величин: площади сканируемой поверхности (Area, cm^2) и содержания костного минерала (BMC - Bone Mineral Content, г), из которых далее вычисляется еще один клинически значимый параметр - проекционная минеральная костная плотность BMD - Bone Mineral Density ($\text{BMD} = \text{BMC} / \text{Area, г/см}^2$). Поскольку МПК не одинакова в разных отделах скелета, возникает необходимость использовать стандартные программы сканирования (исследование стандартных участков тела в стандартном положении) для поясничной области, дистального отдела костей предплечья, шейки бедра, др. В настоящее время наиболее широко используются стандартные автоматические программы для оценки минеральной плотности поясничного отдела позвоночника (в двух проекциях), проксимального

отдела бедра, костей предплечья и всего тела. Компьютерное обеспечение остеоденситометров содержит референтную базу - нормативные показатели по полу и возрасту. Для проведения исследований в педиатрической практике особое значение имеет наличие специальной педиатрической программы, позволяющей определять МПК у детей, начиная с рождения. Данные МПК пациента автоматически сравниваются с нормативными, рассчитывается отклонение индивидуальных значений от средневозрастной нормы (Z-критерий), от пиковой костной массы лиц соответствующего пола (Т-критерий), а также определяется величина стандартного отклонения от среднестатистических показателей. Величина стандартного отклонения позволяет количественно различить варианты нормы, остеопению и ОП. В педиатрической практике, в отличие от взрослых, диагностическое значение имеет только Z-критерий. Этот показатель зависит от возраста. Он учитывает разницу между МПК пациента и среднестатистической нормой для здоровых детей этого же возраста и пола. Считается, что наиболее информативно исследование двух областей скелета, поскольку это снижает вероятность ошибки и риск «пропустить» остеопороз. Решение вопроса об исследовании центрального или периферического скелета зависит от поставленной клинической задачи. Считается, что измерение МПК дает ответ на основные клинические вопросы, какой у данного больного риск возникновения переломов и как меняется костная плотность у пациента с возрастом или в ходе проводимой терапии.

Развитие метода количественной компьютерной томографии позволяет осуществить пространственное разделение кортикальной и трабекулярной кости, а также получить объемные, а не плоскостные ее характеристики. Кроме того, при компьютерной томографии исключается проекционное наложение прилежащих костных структур и окружающих тканей, что повышает точность измерения костной массы. Однако этот метод является дорогостоящим и дает относительно большую лучевую нагрузку, что ограничивает его применение в педиатрической практике.

В последние годы активно развивается количественная ультразвуковая денситометрия, которая позволяет оценивать состояние костной ткани по скорости прохождения ультразвуковой волны через кость (SOS-speed of sound) и величине ее затухания в кости (BUA - broadband ultrasound attenuation). Названные показатели отражают эластичность, жесткость и прочность кости. Однако при сравнительной оценке ультразвуковой и рентгеновской денситометрии приводятся противоречивые результаты. Есть мнение, что оба метода способны достаточно точно оценить костную массу и риск переломов. По мнению других исследователей возможности ультразвуковой денситометрии ограничены. Вместе с тем есть немало сторонников этого метода как у нас в стране, так и за рубежом. Они считают, что количественное ультразвуковое исследование является перспективным методом изучения

костной ткани. Отмечается его простота и удобство для скрининга. К положительным качествам ультразвуковой денситометрии относят отсутствие лучевых нагрузок, скорость исследования, большую точность, хорошую воспроизводимость и портативность метода, что позволяет использовать его в педиатрической практике, в том числе и для популяционных исследований.

Методы фотонной абсорбциометрии применяются все реже, так как имеют источник радиоактивного излучения. Кроме того, они требуют периодической замены источника излучения, что также ограничивает их применение.

С помощью методов «костной денситометрии» можно судить об основных параметрах прочности костной ткани, однако эти методы не дают никакой информации об уровне костного метаболизма.

Костные маркеры являются предикторами потери костной массы, переломов костей скелета и используются для мониторинга антиостеопоротической терапии. Доказано, что биохимические маркеры позволяют на ранних этапах диагностировать признаки потери костной массы и тем самым прогнозировать риск переломов; выявлена информативность маркеров для оценки эффективности различных методов профилактики остеопороза. По этим биохимическим показателям можно судить об эффективности терапии, об адекватности дозы препарата и о его переносимости. Особенно продуктивны костные маркеры для оценки эффективности терапии в сравнительно короткие промежутки времени, когда денситометрическое исследование еще не информативно (полагают, что повторные денситометрические исследования надо выполнять не чаще одного раза в год). Сочетание денситометрии и исследования биохимических маркеров костного метаболизма позволяет получить более полную информацию о риске развития ОП. Для оценки эффективности проводимой терапии рекомендуется исследовать биохимические маркеры через каждые три месяца после начала лечения. При исследовании биохимических маркеров необходимо принимать во внимание факторы, влияющие на воспроизводимость результатов: диета, условия хранения материала, биологические факторы (циркадные и сезонные колебания, менструальный цикл, возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний и т.д.). Установлена взаимосвязь биохимических маркеров костного метаболизма с минеральной плотностью костной ткани и линейным ростом.

Среди биохимических маркеров костного метаболизма выделяют:

а) маркеры костеобразования: остеокальцин (определяется в сыворотке или плазме крови); изофермент щелочной фосфатазы - костная щелочная фосфатаза (определяется в сыворотке или плазме крови); С- и N-концевые пропептиды проколлагена 1-го типа (определяются в сыворотке крови);

б) маркеры костной резорбции: тартрат-резистентная кислая фосфатаза (ТРКФ определяется в сыворотке крови); продукты деградации коллагена 1 типа - перекрестные соединения, пиридинолин и деоксипиридинолин в моче, структурно тесно связанные с ними так называемые поперечные сшивки С- и М-концевые телопептиды коллагена 1 типа (определяются в сыворотке или плазме крови, а также в моче); гидроксипролин в моче - продукт деградации коллагена (определяется в моче).

Остеокальцин синтезируется остеобластами и является наиболее распространенным неколлагеновым белком костного матрикса, специфичен для костной ткани и дентина. Остеокальцин рассматривается как один из самых информативных биохимических маркеров формирования кости и скорости «костного оборота». Функция остеокальцина до конца не изучена, однако установлено, что химическая структура позволяет ему вступать во взаимодействие с гидроксиапатитом. В онтогенезе остеокальцин появляется одновременно с началом минерализации кости, включается во внеклеточный матрикс костной ткани. Показано, что остеокальцин появляется в крови в результате секреции из клеток кости, а не из-за распада костного матрикса. Уровень остеокальцина в сыворотке хорошо коррелирует с процессом образования кости, что доказано с помощью гистоморфометрии и изучения кинетики обмена кальция. Уровень остеокальцина растет с возрастом, незначительно повышаясь в возрасте 5-6 лет, и достигает максимума у девочек к 11-12 годам, у мальчиков - к 13-14 годам, что соответствует максимальному приросту длины тела в этом возрасте. После завершения ростового скачка уровень остеокальцина снижается. Есть данные, что девочки достигают взрослых значений остеокальцина раньше, чем мальчики. Пик остеокальцина выявляется у девочек к 11-12, у мальчиков - к 13-14 годам. Содержание остеокальцина у детей больше связано со скоростью роста, чем с биологическим возрастом.

Установлено, что на фоне роста костная щелочная фосфатаза (КЩФ) несущественно повышается в 5-6 лет, и достигает пика у девочек к 11 – 12 годам, у мальчиков - к 13-14 годам. Ее уровень снижается в позднем пубертате и до 12 лет уровень КЩФ у девочек несколько выше, чем у мальчиков, затем резко падает, что, по-видимому, обусловлено нарастанием эстрогенов на фоне полового созревания и уменьшением активности костного формирования. Оценка динамики КЩФ имеет большое значение для характеристики минеральной плотности костной ткани. Установлена прямая корреляционная зависимость между активностью КЩФ и ионизированным кальцием крови, что согласуется с данными об участии КЩФ в минерализации костного матрикса. Есть сведения, что уровень КЩФ у девочек в период полового созревания в 10 раз выше, чем у женщин репродуктивного возраста.

В процессе резорбции остеокласты секретируют смесь кислых и нейтральных протеаз, которые последовательно переваривают волокна коллагена. При этом в кровоток попадают молекулярные фрагменты, содержащие пиридинолин. Продуцируемые остеокластами исходные фрагменты подвергаются дальнейшему расщеплению в печени и почках до низкомолекулярных соединений и выводятся с мочой. Таким образом, присутствующие в крови пептидные производные коллагена 1 типа могут иметь двойное происхождение:

1) быть остаточными продуктами синтеза коллагена 1 типа (С - и N-концевые пропептиды);

2) быть продуктами распада в результате действия остеокластов (перекрестносвязанные N- и С-телопептиды).

Карбокси-терминальные (С-концевые телопептиды) человеческого коллагена I типа являются наиболее информативными маркерами костной резорбции. Поскольку коллаген составляет основу органического матрикса кости, то содержание телопептидов в сыворотке крови и моче наиболее точно характеризует процессы резорбции. Установлено, что концентрация телопептидов имеет тенденцию к росту с возрастом ребенка. Отмечается относительное повышение уровня С-концевых телопептидов в период полуростового скачка (5-6 лет) и значительный подъем - в период пубертатного спурта. В периоде полового созревания отмечается два пика подъема этого биохимического маркера в сыворотке крови. Первый соответствует возрасту 11-12 лет и связан с наибольшим темпом роста скелета у девочек, второй - возрасту 13-14 лет и обусловлен максимальным увеличением длины тела у мальчиков. Полученные данные отражают более высокие темпы ремоделирования, то есть такое состояние метаболизма, когда интенсивно протекают как формирование, так и резорбция костной ткани.

Что касается дифференциальной диагностики, то наиболее часто педиатрам приходится дифференцировать ОП с такой патологией как остеомалация. При остеомалации имеет место деминерализация вещества с размягчением костей без выраженного изменения белкового синтеза в матриксе. Основой остеомалации является повышенное количество неминерализованного остеоида, накапливающегося в связи с задержкой его минерализации или ускоренным синтезом. Классическим примером остеомалации является поражение костной системы в период развернутой клинической картины рахита у детей раннего возраста.

Несмотря на последние достижения науки в области ранней диагностики ОП на Украине, особенно в педиатрической практике этот вопрос, к сожалению, по прежнему остается проблематичным, что в первую очередь связано с отсутствием в педиатрических лечебно-профилактических учреждениях денситометров, оснащенных детскими программами для оценки костной плотности, отечественных нормативов,

лабораторного оборудования и реактивов для определения маркеров костного метаболизма.

В литературе последних лет описаны общие принципы диагностики больных ОП. Они заключаются в:

- выявлении групп риска по ОП;
- определении активности процесса на основе метаболических и морфологических исследований;
- прогнозировании риска остеопоротического перелома;
- оценке эффективности фармакотерапии заболевания;
- выявлении причинных факторов вторичного ОП;
- проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями костной ткани, приводящими к ОП.

К группам риска по развитию остеопении и ОП относятся дети и подростки:

1. Проживающие в экологически неблагоприятных регионах (с повышенным уровнем радиационной активности, концентрацией предприятий металлургической и химической промышленности);
2. Длительное время получающие глюкокортикоидную терапию (больные с коллагенозами, хроническими воспалительными заболеваниями печени и почек);
3. С отягощенным семейным анамнезом;
4. С врожденной патологией желудочно-кишечного тракта, нарушениями функций печени, кишечника, почек;
5. Из неблагополучных семей, где имеется плохое питание, употребление алкоголя, наркотиков и курение;
6. С длительной иммобилизацией в связи с различной патологией опорно-двигательного аппарата.

Задачами профилактики остеопении и ОП в детском и подростковом возрасте (Беневоленская Л.И., 2003) являются, прежде всего, обеспечение достижения максимального «пика костной массы» в период роста и развития ребенка для формирования хороших прочностных характеристик скелета; снижение и предупреждение негативного влияния на костную ткань отрицательных экзогенных и эндогенных факторов; обеспечение формирования плотности кости у детей и подростков с диагностированным остеопеническим синдромом. Выделяют два вида профилактики ОП (Беневоленская Л.И., 2003): первичную, которая заключается в создании и поддержке прочности скелета и формирования пика костной массы во время беременности, кормления ребенка грудью, у детей до 1 года и в период полового созревания и вторичную, заключающуюся в предупреждении переломов при уже развившемся ОП.

Однако до настоящего времени не разработаны общепринятые терапевтические программы и режимы лечения этого заболевания, что, по-видимому, объясняется его многофакторной природой и сложным патогенезом.

В настоящее время для повышения костной минеральной плотности чаще всего применяют комплексные препараты, содержащие кальций и витамин D. Оптимальные дозы кальция и витамина D для профилактики и коррекции дефицита костной массы разработаны в основном для взрослых. Показано, что 1000 мг ежедневного приема кальция защищает кость от возрастных потерь и неблагоприятных воздействий среды. Учитывая значительную распространенность в популяции дефицита витамина D, считается целесообразным сочетать назначение кальция с витамином D. Взрослым в сутки необходимо принимать 1000 мг Ca и 200 МЕ витамина D. Приводятся многочисленные данные (Chapuy M.C., Pamphile R, Paris E et al., 2002; Dawson-Hughes B., Harris S.S, Krall E.A., 1997 и др.), свидетельствующие о высокой эффективности комбинации препаратов кальция и витамина D у лиц трудоспособного и пожилого возраста. Несмотря на то, что снижение костной минеральной плотности у детей не является редкостью, практически отсутствуют работы, содержащие рекомендации по применению кальция и витамина D у детей для предупреждения и коррекции остеопении/остеопороза.

Поскольку в настоящее время нет идеального препарата для лечения остеопороза, перспективна комбинированная терапия, в которой сочетаются препараты с различным механизмом действия, что позволяет потенцировать их антиостеопоротическое действие, снизить частоту и выраженность побочных эффектов.

При комбинированной терапии лекарственные средства назначают одновременно или последовательно. Их выбор осуществляется индивидуально для каждого больного в зависимости от формы остеопороза, скорости костного обмена, тяжести клинического течения, сопутствующих заболеваний. Основным критерием эффективности любого антиостеопоротического средства является снижение частоты переломов, однако в каждом конкретном случае надо ориентироваться в первую очередь на показатели МПК по данным костной денситометрии и на биохимические маркеры костного обмена. Увеличение МПК более чем на 1% и нормализация биохимических показателей, если они были изменены, свидетельствуют об эффективности проводимой терапии. Учитываться должна и положительная динамика клинической картины: уменьшение болевого синдрома, повышение функциональной активности.

Основная цель лечебных мероприятий — сбалансирование процессов костного метаболизма и сохранение или улучшение качества жизни пациента. Для этого необходимо добиться замедления или прекращения потери костной массы; уменьшить болевой синдром в позвоночнике и периферических костях; улучшить функциональное состояние больного и предотвратить возможные падения; восстановить трудоспособность и психоэмоциональное состояние.

Однако в литературе встречаются данные о принципах лечения вторичного ОП у детей. Прежде всего, это лечение основного заболевания,

отмена «ятрогенных» лекарственных препаратов, диета, сбалансированная по солям кальция, фосфору, магнию, белку, назначение дозированных физических нагрузок, лечебной физкультуры с соблюдением принципа «ЛФК без боли», массажа (не раньше чем через 1-2 месяца от начала лечения), назначение витамина D и его активных метаболитов, использование препаратов солей кальция, при выраженном ОП ортопедическое лечение (ношение корсета), применение обезболивающих средств (нестероидных противовоспалительных препаратов), миорелаксантов.

Обсуждая проблемы возможности профилактики и коррекции дефицита потребления кальция с рационом, необходимо принимать во внимание факторы, влияющие на усвоение кальция и минерализацию скелета. Показана зависимость всасывания кальция от возраста. Так, у младенцев всасывается до 60%, у подростков - 34%, у взрослых - 25%. Установлено также, что лучше всасываются ионизированные формы кальция. Выявлено положительное влияние на усвоение кальция соляной кислоты желудочного сока, лактозы, пищевых волокон и белка в рационе.

В детской практике для профилактики и лечения остеопении и ОП применяют в основном активные метаболиты витамина D и препараты кальция (табл.3).

Таблица 3

Активные метаболиты витамина D

Название препарата	Активное вещество	Форма выпуска
Оксидевит	1-α-оксивитамин D ₃	Капсулы 0,001; 0,0005; 0,00025мг
Альфакальцидол Этальфа	1-α-гидроксивитамин D ₃	Капсулы 0,25мг
Кальцитриол	1,25-α-дигидровитамин D ₃	Капсулы 0,25; 0,5мкг
А.Т.10 (дигидротахистерол)	1-α,25(ОН) ₂ ДГТ ₂	Раствор в 1 мл (30 капель) = 1,0 мг

Современные препараты кальция можно разделить на группы:

1. Простые соли кальция: кальция карбонат, кальция хлорид, кальция монофосфат, кальция ди- и трифосфат, кальция глицерофосфат, кальция цитрат, кальция глюконат, кальция лактат;

2. Комплекс препарата кальция с витамином D: кальция карбонат + вит. D₃, кальций-Д₃ никомед форте (500мг кальция + 200 МЕ вит. D₃) и др.;

3. Комплекс препарата кальция с вит. D и микроэлементами: кальцецин.

Таблица 4

Препараты для лечения и профилактики ОП у детей

Группы препаратов в зависимости от степени и характера метаболических нарушений	Лекарственные препараты
Препараты для коррекции метаболических нарушений	1. Препараты кальция: карбонат кальция, цитрат кальция, глицерофосфат кальция, лактат кальция, лактат+карбонат кальция 2. Препараты магния: магний плюс, магнерот, Магне В ₆ и др. 3. Производные этидроновой кислоты (ксидифон)
Препараты, подавляющие резорбцию костной ткани	Кальцитонины: природные (кальцитрин, кальцитар), синтетические (миокальцик, кальцитонин лосося, сибакальцин, кальсинар, элкатонин)
Препараты, стимулирующие костеобразование	1. Рекомбинантный соматотропный гормон (нордитропин) 2. Анаболические стероиды 3. Метандостенолол 4. Ретаболил (нандролон)
Препараты, действующие на костный метаболизм в целом (резорбцию+костеобразование)	1. Витамин D <ul style="list-style-type: none"> • холекальциферол–Д₃ (видехол, вигантол, Д₃ BON, Аква Детрим) • активные метаболиты витамина Д₃: альфакальцидол, (Этальфа); кальцитриол (рокальтрол) 2. Комбинированные препараты витамина D и кальция: Кальций-Д ₃ Никомед, Кальций-Д ₃ Никомед форте 3. Оссеин – гидрооксиапатит (остеогенон)

Таким образом, несмотря на накопленный опыт, разносторонность полученных данных, проблема распространенности, ранней диагностики, выяснения его природы, а, следовательно, определение механизмов коррекции остеопении и ОП у детей и подростков, является актуальной и во многом требующей решения междисциплинарной проблемой современной медицины, с которой сталкиваются в своей профессиональной деятельности не только врачи-педиатры, но и специалисты различных отраслей медицины.

АНТИБИОТИКИ В СОВРЕМЕННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И РАЦИОНАЛЬНЫЕ ПРИНЦИПЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Л.Т.Киричек, Т.В. Звягинцева

Харьковский национальный медицинский университет

Антибиотики (АБ) – одна из наиболее широко применяемых, наиболее затребуемых и перспективных фармакологических групп современных химиотерапевтических средств (ХТС). Название ее связано с тем, что она представлена органическими продуктами жизнедеятельности живых клеток или их синтетическими аналогами, обладающими высокой антимикробной активностью на основе биологического антагонизма или антибиоза. История клинического применения антибиотиков насчитывает более полувека. Начало ее относится к 1941 году, когда английские ученые Х.В. Флори и Э.Б. Чейн опубликовали разработанный ими метод производственного получения пенициллина. С этого началась эра антибиотиков, характеризующаяся победой над особо опасными инфекциями, благоприятным течением и исходом банальных инфекций и возможностью предупреждения генерализации латентно протекающих инфекций и обезвреживания «здоровых носителей».

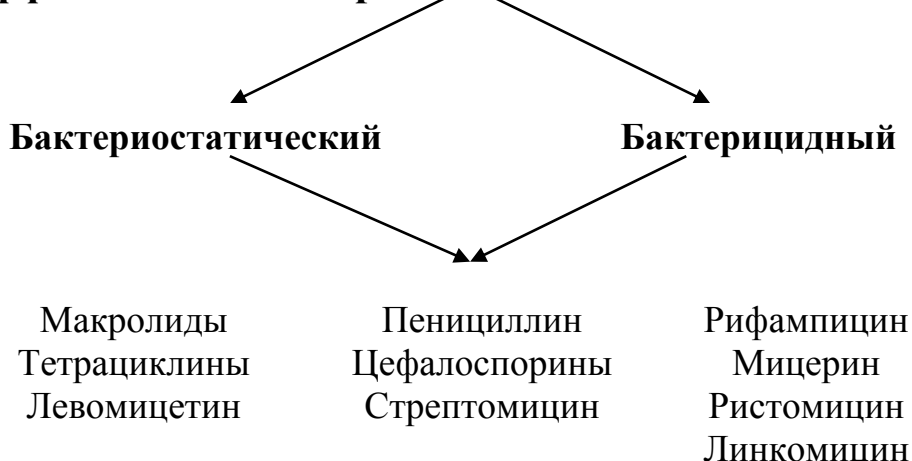
Антибиотики, как одна из основных фармакологических групп с противомикробным действием, характеризуются высокой активностью по отношению к возбудителям инфекционных заболеваний человека, высокой избирательностью действия на определенные виды патогенов и низкой токсичностью по отношению к организму больного. Их антибактериальная эффективность в малых дозах связана с антиметаболическим механизмом действия на определенные жизненно важные процессы микробной клетки.

Механизмы антимикробного действия антибиотиков

Ключевые реакции механизма	Группы АБ
1. Нарушение формирования стенки (оболочки) микробной клетки	Бета-лактамы АБ: пенициллины, цефалоспорины, карбопенемы и монобактамы
2. Нарушение структуры и функций мембраны микробной клетки	Полимиксины Полиеновые АБ (противогрибковые)
3. Нарушение синтеза белка на рибосомах протоплазмы микробной клетки	Тетрациклины Левомецетины Аминогликозиды Макролиды
4. Нарушение синтеза белка (нуклеиновых кислот) в ядре микробных клеток	Рифампицины Ристомидин Линкомицин Антибластомные АБ

В результате указанных механизмов действия антибиотики способны приостанавливать рост и развитие микробов, проявляя так называемый **бактериостатический** эффект, и вызывать их гибель – **бактерицидное** действие. У некоторых антибиотиков эти эффекты зависят от дозы препаратов в пределах терапевтической широты их действия.

Эффекты антибактериального действия антибиотиков



Избирательность действия антибиотиков определяет **спектр их противомикробного действия**, т.е. те виды патогенных для человека микроорганизмов, которые проявляют высокую чувствительность к антибиотикам в терапевтической дозе. По этому признаку различают антибиотики узкого и широкого спектра действия. Узкий включает или Гр+ (бензилпенициллин) или Гр- (полимиксин) патогены. Наличие в спектре Гр+ и Гр- бактерий, а также других патогенных для человека возбудителей характеризует широкий спектр (тетрациклин, левомецетин и др). Оба спектра противомикробного действия АБ бывают **первичными**, состав которых определен генетической (врожденной) чувствительностью микроорганизмов, и **вторичными**, приобретенными в процессе длительного применения антибиотиков, приводимого к возникновению у них устойчивости (резистентности). Первичный спектр противомикробного действия антибиотиков – ориентир для выбора препарата в начале лечения; вторичный (приобретенный) – для коррекции антибиотикотерапии. Широкое применение химиотерапевтических средств и антибиотиков, в частности, создает неблагоприятный фон, к которому микроорганизмы адаптируются, приспособляются и становятся более устойчивыми. Так возникает резистентность возбудителей к антибиотикам, механизмы которой усложняются и совершенствуются по мере удлинения времени применения антибиотиков

Механизмы развития резистентности инфекционных возбудителей к антибиотикам

- Уплотнение внешней оболочки микробов, что затрудняет поступление антибиотиков в клетку.
- Перестройка метаболизма микробной клеткой в присутствии АБ и появление антибиотикозависимых форм возбудителей.
- Выделение ферментов, разрушающих антибиотики (бета-лактамазы стафилококков снижают активность пенициллина).
- Функционирование эффлюксных помп, затрудняющих проникновение антибиотиков внутрь микроорганизма.
- Усиление хромосомной R-плазмидной устойчивости.
- Усиление внехромосомной (приобретенной) устойчивости.
- Передача информации между микробиологическими сообществами и формирование экологически устойчивых видов патогенных возбудителей.

Опыт, приобретенный за прошедший период применения антибиотиков, свидетельствует о том, что возникающая к ним резистентность патогенов – не единственный фактор, ослабляющий лечебное действие антибиотиков. Современная экология существенно изменяет взаимоотношения между человеком и факторами внешней среды, включая и микробиологические.

Факторы, затрудняющие лечебное действие антибиотиков:

- Полимикробная этиология патологических процессов
- Нарастающая роль условно-патогенной микрофлоры
- Выявление новых возбудителей, особенно вирусной природы
- Увеличение числа полирезистентной микрофлоры
- Формирование микроорганизмами биологических механизмов развития устойчивости
- Непереносимость антибиотиков
- Неполноценность иммунного ответа
- Несовместимое взаимодействие антибиотиков между собой и с другими препаратами
- Недостаточная информированность врачей о взаимозаменяемости антибиотиков
- Нерациональное применение антибиотиков

Все это снижает антибактериальную активность антибиотиков, их терапевтическую эффективность, достижение которой ограничивается разнообразными осложнениями, возникающими в процессе их применения. Несмотря на низкую абсолютную токсичность антибиотиков, их побочное действие представляет основную опасность антибиотикотерапии.

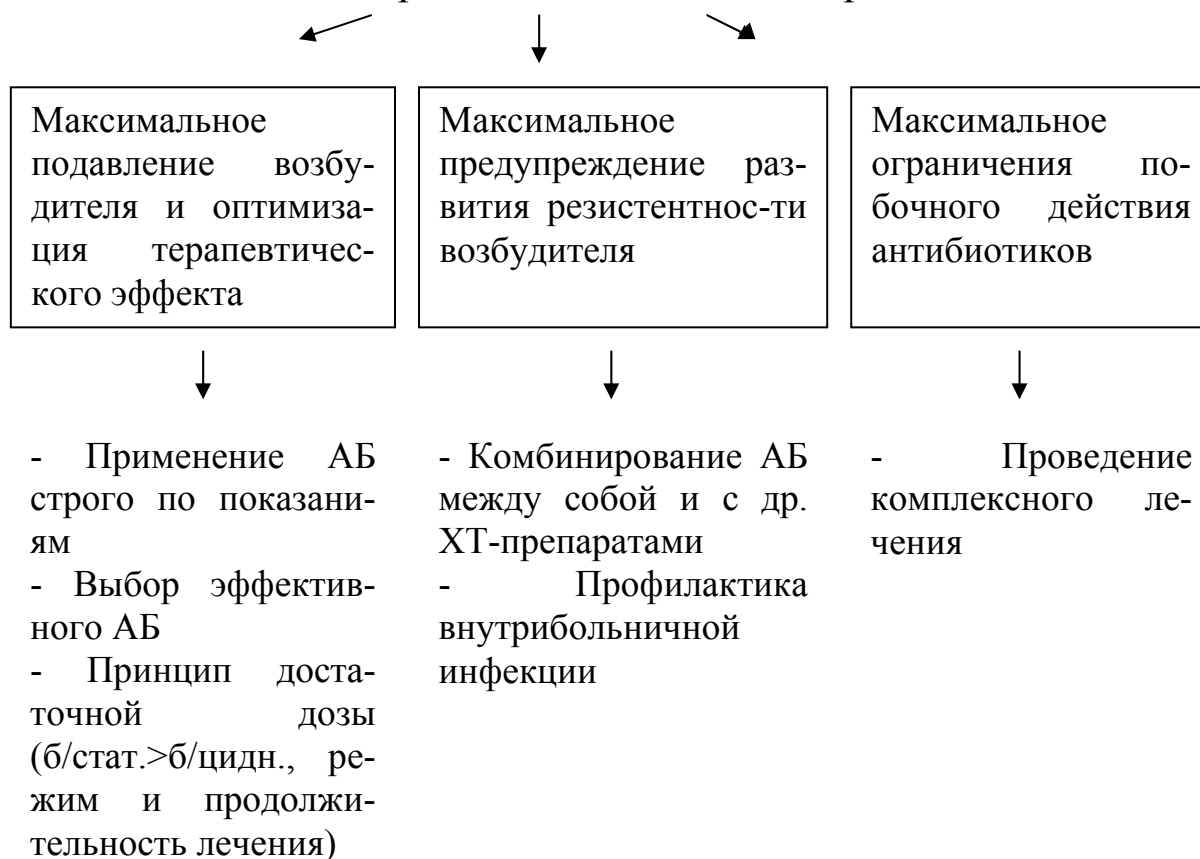
Побочное действие антибиотиков

I. Прямые токсические реакции. Характеризуются специфичностью, дозозависимостью, предсказуемостью.		
Ранние	ЦНС – судороги, энцефалопатии – курареподобное действие – местнораздражающее действие ЖКТ – диспепсический синдром – ложная положительная реакция на глюкозу Кожа – фотосенсибилизирующий эффект	Пенициллин Карбопенымы Аминогликозиды Монобактамы Цефалоспорины Фузидин натрия все АБ, назначаемые внутрь Цефалоспорины
Замедленные	ЦНС – ото- и вестибулотоксические расстройства Печень – гепатотоксическое действие Почки – нефротоксическое действие	Тетрациклины Олеандомицин Олетегрин Аминогликозиды Винкамицин Тетрациклины, Рифампицин Левомецетин Линкомицин Амфотерицин В Аминогликозиды Цефалоспорины
Отдаленные	Кровь – анемия, лейкопения – тромбоз, гемолиз ССС – снижение АД Тератогенез – дефекты развития плода Костная система – нарушение роста (зубов)	Полимиксин Левомецетин Ванкомицин Линкомицин Амфотерицин В Левомецетин Тетрациклин Ристомицин Грамицидин Амфотерицин В Линкомицин Ристомицин Тетрациклины Рифампицин Линкомицин Спирамицин Тетрациклин Клиндамицин
II. Непрямые аллергические реакции. Характеризуются неспецифичностью, дозозависимостью, непредсказуемостью.		
Легкие	Крапивница, местный отек, зуд, гиперестезия	Все антибиотики при повышенной чувствительности больного
Средней тяжести	Лихорадка, общее недомогание, изменение клеточного состава крови,	

Тяжелые	боли в суставах, белок в моче и др. Признаки сывороточной болезни Анафилактический шок, острая сосудистая недостаточность (коллапс), бронхоспазм, потеря сознания	
III. Вторичные нежелательные реакции.		
Биологические	– Дисбактериоз – Реакция обострения – Ослабление иммунитета – АБ-резистентность	АБ широкого спектра при бактерицидном действии АБ Ранняя АБ-терапия АБ I и II поколения из всех групп
Генетические	– Метгемоглобинемия (MtHb - редуктаза) – Гемолитическая анемия – Гемоглобинурийная лихорадка (ГБ- ФДГ)	Левомецитин
Социальные	– Тератогенез, ослабление последующих поколений, их неполноценность – Экология АБ-резистентности (внутрибольничные и др. нозокомиальные инфекции)	Тетрациклины Рифампицины Линкомицин Противоопухолевые чувствительные к бета- лактамазе и дигидропептидазе

На основании изложенного разработаны рациональные принципы антибиотикотерапии, обязательное соблюдение которых позволяет достичь максимального подавления патогенной активности возбудителя и оптимизировать терапевтический эффект антибиотиков раньше, чем возникнет резистентность, т.е. максимально предупредить развитие резистентности возбудителей и максимально ограничить побочное действие антибиотиков. Это достигается следующими приемами:

Рациональные принципы антибиотикотерапии для:



Перспективы лечения инфекционных заболеваний, особенно вызываемых полирезистентными штаммами (Гр+)-возбудителей, становятся обнадеживающими в связи с созданием по новым технологиям и внедрением новых эффективных антибиотиков, а также в связи с синтезом структурно новых соединений, обладающих антибактериальной активностью: фторхинолонов, оксазолидинонов, стрептограминов, авермектинов.

Новые препараты в основных группах антибиотиков.

1. Бета-лактамы АБ.

Группа	Препараты	Особенности АБ, его действия и применения
Пенициллины	Уназин	Ампициллин Na+сульбактам Na. Широкий спектр, в т.ч. анаэробы и PRSA. В/м, в/в. Детям и новорожденным.
	Аугментин	Амоксициллин+клавулат К. Широкий спектр. Внутрь. Детям – в виде сиропа.
	Тазоцин	Пиперацillin+тазобактам. Широкий спектр, в/в. Детям до 12 лет не назначается.

	Тикарциллин/ клавуланат	Пиперациллин+клавуланат К. Широкий спектр, в т.ч. PRSA, в/в.
Цефалоспорины	Сульперазон	Цефаперазон+сульбактам III поколения. широкий спектр без синегнойной палочки. В/м, в/в. Детям и новорожденным. Тетурамоподобное действие
	Цефепим	IV поколение. Широкий спектр, включая протей и синегнойную палочку. В/м, в/в. Нет дисбактериоза. Короткоживущий (4 часа). При заболевании почек – коррекция доз. Разрешен в детском возрасте, при беременности и лактации.
	Цефметазол Цефпиром	IV поколение. Широкий спектр, включая все анаэробы. Через ГЭБ проникает плохо, в крови сохраняется длительно (12 часов), в/м, в/в.
Карбапенемы	Тиенам	Имипенем Na +циластатин. Широкий спектр. Препарат резерва. В/в, в/м 2 раза в сутки.
Монобактамы	Меропенем	Узкий спектр (Гр-), устойчив к ДПП (без циластатина). В/в, в/м 2 раза в сутки.
	Эртапенем	В/в 1 раз в сутки.
	Азтреонам	Узкий спектр (Гр-) +устойчивые формы к пенициллину, цефалоспорином, аминогликозидам. В/в, в/м 3 раза в сутки. Несовместим с др. АБ. Не применяется у беременных и кормящих женщин.

2. Макролиды.

Группа	Препараты	Особенности АБ, его действия и применения
Азалиды	Спирамицин	Природный, внутрь и инъекции, 2-3 раза в день. Не применяют у беременных и кормящих.

	Азитромицин (Сумамед)	III поколение. Широкий спектр: ГР(+), кроме MRSA и энтерококков, - внутриклеточные патогены и некоторые простейшие. Поглощается фагоцитами. Тканевые конц. >сывороточной. Внутрь натошак 1 раз в сутки. Детям до 12 лет не назначается.
Кеталиды	Телитромицин Мидекамицин Джозамицин	Эффективны при резистентных макролидах I поколения. На стадии изучения.
Аминогликозиды	Нетилмицин Амикацин	Широкий спектр без туберкулезной палочки и энтерококков+ патогены, резистентные к амино-гликозидам I и II поколения. Не сочетается с другими АБ этой группы и с сильными диуретиками. В/м, в/в 3-4 раза в сутки. III поколение. Широкий спектр, в т.ч. туб., синегн. палочки, протей, MRSA. В/м, в/в 2-3 раза в сутки. В участке воспаления (кислая РН) не эффективен. При заболеваниях печени и почек - коррекция дозы. Побочные эффекты типичные для группы (5-8%).
Анзамицины	Рифабутил Рифаметоприм	Полусинтетический рифампицин. Широкий спектр, в т.ч. возбудитель туб., MRSA. Иммуности-мулирующее действие. Внутрь 1 раз в сутки. Сочетается с др. противотуб. средствами. Гепато-токсичен. Быстро развивается устойчивость. Рифампицин+триметоприм. Спектр широкий. Внутрь 2-3 раза в сутки. Контроль за печенью и кровью.
Гликопептиды	Тейкопланин	Узкий спектр Гр(+), анаэробы, PRSA, MRSA. В/в однократно. препарат выбора при множественной устойчивости. Много побочных эффектов.
Линкозамиды	Клиндамицин	Активность связана с хорошей фармакокинетикой. В костную ткань проникает при воспалении. Внутрь и в/м через 6 часов. Новорожденным в первые 3 мес. не назначается.
Полипептиды	Бацитрацин	Для местного применения в форме мази, сочетается с др. лекарственными средствами.
Липопептиды	Даптомицин	Узкий спектр (Гр+), в т.ч. MRSA.

		Резерв при стафилококковой инфекции. Возможно миотоксическое действие.
Стероиды	Фузидин- Na	Природный АБ. Спектр узкий (Гр+). Проникает в хрящевую и костную ткань. Внутрь через 8 часов. Детям до 1 года – в виде сиропа. Раздражающее действие; местно – некроз.
Аминоциклитолы	Спектиномицин	Природный АБ. Спектр узкий (Гр-), включая возбу-дителя гонореи. В/м 1 раз в сутки. Инъекции болезненны.

Соблюдение рациональных правил применения антибиотиков и учет возможностей повышения их эффективности является обязательными и в педиатрии, где антибиотиков также широко применяются с лечебной и профилактической целью. Практическое использование антибиотиков у детей еще более усложняется необходимостью учета их возраста и особенностей развития, которое характеризуется непрерывностью роста, совершенствования и динамичностью структурных, функциональных и метаболических процессов.

Особенности детского организма.

Общая закономерность:

Ранний возраст более чувствителен к лекарствам, чем старший.

1. Анатомические	2. Физиологические
<ul style="list-style-type: none"> - Структурное несовершенство всех систем и органов <ul style="list-style-type: none"> • Недостаточная гистоморфологическая дифференцировка • Отсутствие совершенной формы органов • Непропорциональная масса тела и органов - Высокая проницаемость кожи, ГЭБ, ГСБ, мозговых и слизистых оболочек - Обильное кровоснабжение тканей, раннее развитие микроциркуляции и сосудистых анастомозов - Гидрофильность тканей, преобладание межклеточной жидкостной фазы над тканевой - Доминирование мышечного роста и остеогенеза - Высокий пролиферативный потенциал тканей - Интенсивная динамика поверхности тела, диспропорция внешних проекций и висцеральных отделов исполнительных систем - Незрелость терморегуляции 	<ul style="list-style-type: none"> - Функциональное несовершенство всех систем и органов <ul style="list-style-type: none"> • Гиперактивность • Вегетативный дисбаланс • Высокий уровень метаболизма - Преобладание общих реакций над местными, быстрая генерализация патологических процессов - Манифестация внешних функциональных признаков системной патологии - Высокая потребность тканей в O₂ и чувствительность к гипоксии, выраженность местных и тканевых реакций - Неустойчивость электролитного баланса и КЩР - Высокая потребность в белках, витаминах и микроэлементах - Нестабильность клеточного состава крови - Непостоянство показателей биохимизма крови и внутренней среды организма. Постоянство гомеостаза относительное - Лабильная температурная реакция, неадекватность гипер- и гипотермии

3. Общая резистентность организма.

- Ограничение адаптивных возможностей и защитных реакций.
- Преобладание гуморального иммунитета с симпатикотонией.
- Отсутствие местного иммунитета.
- Наличие провоцирующих факторов риска: недоношенность, гипотрофия, «детские» инфекции, гельминтозы, кандидозы.

Анатомическое и функциональное несовершенство организма растущего ребенка определяет постоянно изменяющиеся особенности системных функций у детей.

Функциональные особенности систем и органов у детей.

Система	Функциональное состояние
ЦНС	- общая гиперактивность, склонность к судорогам, быстрая смена возбуждения запредельным торможением
Вегетативная н.с.	- преобладание симпатического тонуса над парасимпатическим
Сердце, гемодинамика	- гистологическая однородность миокарда, электрическая нестабильность, инволюция сосудов малого круга кровообращения, более активное повышение систолического АД
Дыхание	- недостаточная активность газообмена на альвеоларно-капиллярном уровне
ЖКТ	- незрелость пищеварительных желез - быстрый транспорт пищи из желудка и по кишечнику - усвоение основных компонентов пищи на всем протяжении кишечника - недостаточный гидролиз белка и преобладание мембранного всасывания (пиноцитоз)
Печень	- несовершенство обезвреживающей функции, низкая активность микросомальных ферментов
Почки	- низкая осмолярность фильтрации, недостаточная реабсорбция, замедленная секреция в дистальных отделах канальцев
Метаболизм	- положительный белково-азотистый баланс и повышенный основной обмен с большой степенью расхода энергии на рост, мышечную активность, температурную реакцию, динамическое действие пищи, преодоление стрессовых реакций
Эндокринная система	- ведущая роль гормонов ЖКТ (гастрин, секретин, холецистокинин и др.); их связь с нейропептидами роста головного мозга
Иммунитет	- преобладание клеточного иммунитета над гуморальным. Недостаточная иммуно-биологическая защита организма

Обменные особенности детского организма и его отдельных систем и органов являются предпосылкой к более частой и тяжелой выраженности всех категорий осложнений от антибиотиков.

Это в одинаковой степени касается прямых тонических реакций, связанных с органотропностью антибиотиков, и непрямых

аллергических осложнений, гиперчувствительности детского организма в виде идиосинкразии, сенсibilизации (аллергии), ослабления иммунитета и вмешательством антибиотиков в инфекционный процесс (дисбактериозы, суперинфекция и кандидозы) антибиотикорезистентность у детей имеет ту же статистику и ту же направленность, что и у взрослых, и проявляется более частым переходом острой патологии в хроническую, более стойкими и тяжелыми осложнениями, не исключая даже летальные исходы. Поэтому правила антибиотикотерапии у детей требуют особенно внимательного и обязательного соблюдения.

Правила АБ-терапии у детей.

1. **Раннее применение** антибиотиков строго по показаниям после установления точного диагноза на основе клинических, физикальных, лабораторных и Ro"-логических данных. Раннее начало лечения обеспечивает его более высокую эффективность, потому что, во-первых, заболевание еще не запущено, хотя в острой стадии клинически оно протекает тяжелее, с более бурными признаками патологии, а во-вторых, количество патогенов еще невелико и локализовано.

2. **Выбор антибиотика** осуществляется по первичному (генетическому) спектру антибиотиков, по чувствительности возбудителя и чувствительности ребенка к антибиотикам. О наличии резистентности судят по данным антибиотикограммы, клиническому течению заболевания, эпидемиологическим данным и экологической обстановке. Анализ этих данных подтверждает правильность выбора антибиотика, или необходимость его замены другим. О гиперчувствительности организма больного к антибиотикам могут свидетельствовать данные дородового и послеродового анамнеза. Если опрос родителей не дает необходимые сведения, проводят диагностическую пробу на чувствительность ребенка к избранному антибиотику. Ее учитывают в течение суток по величине кожной реакции на внутрикожное введение антибиотика, при этом не исключается вероятность его провоцирующего влияния на аллергическую реакцию.

3. **Определение оптимальной дозы антибиотика.** Рассчитывается на кг веса из бактериостатической дозы взрослого с учетом дозис-фактора.

d – дозис-фактор

до 1 г. = 1,8

3-6 лет = 1,6

7,5-10 лет = 1,4

12,5-14,5 лет = 1,2

Например: суточная доза бензилпенициллина-На ребенку 5 лет весом 10кг составляет 0,5 (500 000ЕД), если доза для взрослого в сутки 2,0 (2млн ЕД).

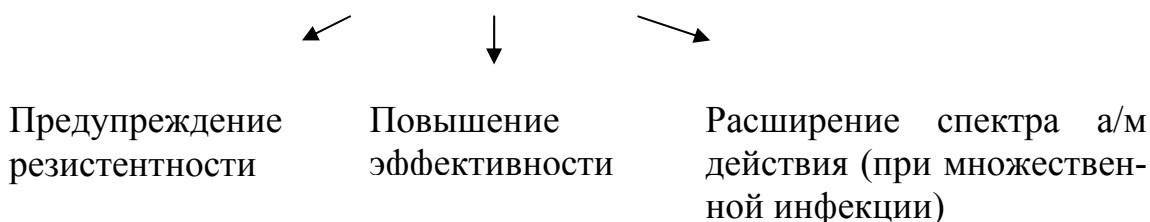
$$D_{\text{детс.}} = \frac{D_{\text{взр}} \cdot \text{вес}}{70} \cdot d = \frac{2,0 \cdot 10}{70} \cdot 1,6 = 0,457 \approx 0,5$$

4. **Поддержание бактериостатической концентрации антибиотика в крови** достигается режимом назначения препарата через определенные промежутки времени, зависимые от его фармакокинетики. Короткоживущие антибиотики (природные пенициллины, макролиды) повторно вводятся через каждые 4 часа, полусинтетические АБ – через 6-8 часов, пролонгированного действия (бициллины) – 1 раз в неделю или в 3-4 недели. Продолжительность лечения антибиотиками – до нормализации температуры и еще 3-4 дня в том же режиме, в той же дозе для постепенного перехода бактериостатического эффекта в бактерицидный. Отмена антибиотиков одномоментная.

5. **Приближение АБ к очагу инфекции.**

- Предпочтение антибиотиков с внутриклеточной фармакокинетикой (макролиды II поколения).
- Использование возможных парентеральных путей введения, за исключением эндолумбального для бета-лактамов антибиотиков.
- Применение адекватных лекарственных форм (аэрозоли).

6. **Комбинирование АБ**



Одновременное сочетание в бактериостатических дозах активных и совместимых АБ с разными механизмами действия и с совпадающими спектрами антимикробного действия.

Правила комбинированной антибиотикотерапии:

- Комбинируют антибиотики между собой или с другими ХТС с разными механизмами и с совпадающими (по возбудителю заболевания) спектрами антимикробного действия.
- Комбинируемые антибиотики должны быть совместимы по терапевтическому эффекту и по безопасному применению, т.е. не обладать подобным побочным действием.
- Комбинировать лучше одновременным применением двух-трех антибиотиков, а не последовательным.
- При комбинировании антибиотиков дозы их не уменьшаются, а сохраняются полными на протяжении всего периода лечения.

- Интервалы между введением соблюдаются для каждого антибиотика, как и при монотерапии.
- Длительность лечения при комбинировании антибиотиков – соответственно общему правилу.
- Отмена антибиотиков одновременная.

7 Профилактика внутрибольничной инфекции.

- Выявление носителей устойчивых штаммов патогенов.
- Изоляция и лечение здоровых носителей устойчивых штаммов микроорганизмов, патогенных для человека.
- Дезинфекция белья, посуды, инструментов.
- Соблюдение техники инъекций антибиотиков.
- Соблюдение санитарно-гигиенического режима в отделениях, где применяются антибиотики.
- Разобщение гнойного и чистого отделений в клиниках хирургического профиля.

8. Сочетание антибиотиков с другими лекарственными средствами для:



9. Антибиотиками резерва на случай полирезистентности возбудителя должны быть новые препараты известной или оригинальной структуры, обладающие в пределах своего спектра противомикробным действием по отношению к устойчивым формам патогенов на основе своих фармакодинамических или фармакокинетических особенностей.

Из состава современных новых антибиотиков для детей исключить:

Тазоцим (защищенный пеницилин) – детям до 12 лет из-за нарушения функций ЦНС и почек

Тиенам (карбопенем) – до 3-х месяцев, т.к. угнетает в почках дегидропептидазы и накапливает АБ в организме.

Азитромицин (новый макролид, азалид) до 12 лет, т.к. хорошо проникает в клетки и накапливается в тканях.

Клиндамицин (линкозамин) – новорожденным и до 1 мес. из-за нейротоксичности и нарушения формирования костной ткани.

Телитромицин (макролид II поколения, кеталид) – из-за недостаточной изученности.

10. Для местного применения использовать антибиотики-антисептики, не применяемые в качестве химиотерапевтических средств, чтобы ограничить развитие резистентности у возбудителей.

Заключение:

Антибиотики в современной химиотерапии бактериальных инфекций занимают одно из первых мест по широте применения и затребованности, как и в начале их появления, на заре антибиотической эры. Но вместе с тем за прошедшие десятилетия появилось много новых проблем, решение которых только начинается. Это предвидел и создатель пенициллина английский ученый Александр Флеминг, который еще в 1964г. при вручении ему Нобелевской премии сказал, что на этом эра пенициллина не оканчивается, а только начинается. Этот прогноз в наше время может быть распространен на все основные группы антибиотиков.

Полезная деятельность человека, в том числе и в области поиска активных противомикробных средств, какими являются антибиотики, создает в природе предпосылки к возникновению защитных реакций со стороны микробиологического сообщества. Это ослабляет эффективность антибиотикотерапии и требует к себе самого пристального внимания ученых. Разработка рациональных принципов антибиотикотерапии и их неукоснительное соблюдение – это реальный шаг в преодолении возникающих проблем. Их понимание, всестороннее изучение специалистами разного профиля и внедрение результатов в практическую медицину является залогом конструктивного решения, направленного на оптимизацию этиотропного лечения больных инфекционными

заболеваниями, включая и область педиатрии. У детей применение антибиотиков сочетается с обязательным учетом их возрастных особенностей.