

*«Ars longa, vita brevis,
occasio praeceps,
experimentum periculosum,
iudicium difficile».*

(Hippocrates)

ПРЕДИСЛОВИЕ

Страницы книг и мегабайты интернета пестрят разнообразной, авторитетной и не слишком, медицинской и фармацевтической информацией, опирающейся на клиническую практику. В то же время клинический опыт – субстанция относительная. Иные 20 лет кряду повторяют одни и те же ошибки, находя им вполне резонные обоснования. Разработка и внедрение в практику протоколов диагностики и лечения различных заболеваний, основанных на принципах доказательной медицины, существенно снизили число случаев медицинских ошибок.

По отзывам читателей первого издания книги «Сложный пациент в педиатрии», вышедшего под лозунгом «нет редких болезней, есть редкие диагнозы», приведенные клинические примеры заставили существенно задуматься над стандартными диагностическими ситуациями. Разумеется, у многих молодых специалистов возникло желание поставить этот самый «редкий диагноз». Однако основной целью труда коллектива одной из старейших кафедр педиатрии была фокусировка на деталях анамнеза, клинической презентации, позволяющих поставить не столько редкий, сколько правильный диагноз.

В эпоху стремительно развивающихся медицинских диагностических и терапевтических технологий крайне важно остаться на позиции рассмотрения пациента с точки зрения единого организма, а не совокупности лабораторных и инструментальных показателей. Собственно, на этом и построена программа обучения в медицинском ВУЗе. И повышение мастерства клинического специалиста состоит в приобретении навыка перехода от молекул к человеку. При этом принцип «больной-книга-больной» способствует объективизации оценки данных клинического обследования.

Успех предыдущего издания книги «Сложный пациент в педиатрии» вдохновил нас на новый труд, над которым работали все сотрудники кафедры педиатрии № 1 и неонатологии, а также коллектив профессионалов КЗОЗ «Областная детская клиническая больница» г. Харькова. Вошедшие в монографию клинические примеры содержат детальную оценку анамнестических данных, аналитический подход к результатам лабораторных и инструментальных обследований, обсуждение терапевтических стратегий с точки зрения повышения качества жизни как основы психологического и

социального благополучия маленьких пациентов и их семей. Основной фокус - на поощрении к созданию мультидисциплинарных команд, что есть единственным путем к достижению основной заповеди врача «не навреди».

Сегодня мы представляем наш труд на суд широкой медицинской общественности и будем весьма признательны нашим благодарным читателям за отзывы, комментарии и дальнейшее сотрудничество.

Коллектив авторов

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

17-КС	17 – кетостероиды
ACR	Американская коллегия ревматологов
ASD	дефект межпредсердной перегородки
BE	избыток оснований
BEb; BEecf	буферная способность крови (характеризует избыток оснований).
Bmp-4	bone morphogenetic protein
CPT II	карнитин пальмитилтрансфераза II
EULAR	Европейская лига против ревматизма
FiO ₂	доля кислорода во вдыхаемом воздухе
Hb	гемоглобин
HbA1C	гликозилированный гемоглобин
Hbs-ag	поверхностный антиген вируса гепатита В
HCO ₂	концентрация бикарбоната в крови
NFkB	транскрипционный фактор (nuclear factor kB)
NKx2.1	ген, участвующий в развитии щитовидной железы, легких и головного мозга
ННН	синдром гиперамониемии, гиперорнитинемии, гомоцитрулиеурии
HLA β-27	(human leucocyte antigens) – молекула главного комплекса гистосовместимости первого порядка
Ht	гематокрит
IR	индекс сосудистой резистентности
IRN	международное нормализованное соотношение
IL	интерлейкин
SaO ₂	сатурация кислорода
LA/Ao	отношение размера левого предсердия к корню аорты
LVO/SVC	отношение сердечного выброса левого желудочка к кровотоку в верхней полой вене
MEDAC	Multiple Endocrine Deficiency Autoimmune Candidiasis
MTHFR	метилентетрагидрофолатредуктаза
MTR	метионин синтаза
MTRR	метионин синтаза редуктаза
N	азот
NO	окись азота
pH	концентрация водородных ионов
pCO ₂	парциальное давление углекислого газа в крови
pO ₂	парциальное давление кислорода в крови
TGF-β	трансформирующий фактор роста β
TNF-α	фактор некроза опухоли α
TCPL/AC	время цикличности с ограниченным давлением (режим ИВЛ)

TORCH	комплекс инфекций (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирус, герпес)
ТОХО	токсоплазмоз
β-ЛП	β-липопротеиды
α-ГФДГ	α-глицерофосфатдегидрогеназа
Rö-графия	рентгенографическое обследование
β-АР	β-адренорецепторы
ΔД	систолю-диастолический прирост диаметра
Δ р кл. Ао	градиент давления на клапанах аорты
Δ р кл. ЛА	градиент давления на клапанах легочной артерии
А	активность системы оседания крови на второй минуте инкубации
АГ	атиген, артериальная гипертензия
АГС	адрено-генитальный синдром
АД	артериальное давление
АКЛ	антитела к кардиолипинам
АКТ	антикоагуляционный тест
АКТГ	адренокортикотропный гормон
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АНТ	антинуклеарный фактор
АПС	аутоиммунный полигландулярный синдром
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АСЛ-О	антистрептолизин-О
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АТ	антитела
АТТПО	антитела к тиреопероксидазе
АТФ	аденозинтрифосфат
АХЛЖ	аномальная хорда левого желудочка
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
АФЛ	антифосфолипидные антитела
АФС	антифосфолипидный синдром
БАД	биологические активные добавки
БВК	болезнь Вильсона-Коновалова
БЛД	бронхолегочная дисплазия
БОС	бронхообструктивный синдром
БЦЖ	вакцина против туберкулёза(Бацилла Кальметта-Герена или Bacillus Calmette-Guérin, BCG)
ВДКН	врожденная дисфункция коры надпочечников
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ВПГ	вирус простого герпеса
ВПС	врожденный порок сердца
ВСК	время свертывания крови
ВЭБ	вирус Эпштейн-Барра

ВЭМ	велоэргометрия
ГБН	гемолитическая болезнь новорожденных
ГВ	гестационный возраст
ГЗОАП	гемодинамическизначимый открытый артериальный проток
ГГТ	глутамилтрансфераза
ГГТП	глутамилтранспептидаза
ГГЦ	гипергомоцистеинемия
ГДГ	глутаматдегидрогеназа
ГКМП	гипертрофическая кардиомиопатия
ГК(С)	глюкокортикостероиды
ГЛД	гепатолентикулярная дистрофия
ГН	гломерулонефрит
ГЦ	гомоцистеин
ГЦД	гепатоцеребральная дистрофия
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
Дао	диаметр аорты
ДГЭА	дегидроэпиандростерон
ДдЛЖ	диаметр левого желудочка в диастолу
ДдПЖ	диаметр правого желудочка в диастолу
ДдЛП	диаметр левого предсердия в диастолу
ДдПП	диаметр правого предсердия в диастолу
ДКМП	дилатационная кардиомиопатия
ДЛП	диаметр левого предсердия
ДМПП	дефект межпредсердной перегородки
ДН	дыхательная недостаточность
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДНТ	дефект невральной трубки
ДпЭхоКГ	доплерэхокардиография
ДсЛЖ	диаметр левого желудочка в систолу
ДсПЖ	диаметр правого желудочка в систолу
ЖК	желчные кислоты
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИДС	иммунодефицитный синдром
ИИТ	индекс инактивации тромбопластина
ИЛ	интерлейкин
ИМТ	индекс массы тела
ИТП	идеопатическая тромбоцитопеническая пурпура
ИФА	иммуноферментный анализ
ИФР-1	инсулиноподобный фактор роста-1
КВД	кожно-венерологический диспансер
КВР	косой вертикальный размер (печени)
КДО	конечно-диастолический объем

КДР	конечно-диастолический размер
КК	креатинкиназа
КМП	кардиомиопатия
КОС	кислотно-основное состояние
КСО	конечно-систолический объем
КСР	конечно-систолический размер
КТ	компьютерная томограмма
КТИ	кардиоторакальный индекс
КТО	кардиоторакальное отношение
КУФ	физиотерапевтическое лечение коротковолновым ультрафиолетовым излучением
КФК	креатинфосфокиназа
КФК-МВ	креатонфосфокиназа-МВ
КЩС	кислотно-щелочное соотношение
ЛА	легочная артерия
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	липопротеиды очень низкой плотности
ЛППП	липопротеиды промежуточной плотности
ЛС	лекарственные средства
МА	мерцательная аритмия
МВ	муковисцидоз
МВПР	множественные врожденные пороки развития
МВТР	муковисцидозный трансмембранный фактор
МГЦ	медико-генетический центр
МЕ	международные единицы
МЖП	межжелудочковая перегородка
МКБ	международная классификация болезней
МПП	межпредсердная перегородка
МПЩ	межполушарная щель
МРТ	магнитно-резонансная томография
МТГФР	метилентетрагидрофолат-редуктаза
НБО	наследственные болезни обмена
НК	недостаточность кровообращения
НН	надпочечниковая недостаточность
НПВС(П)	нестероидные противовоспалительные средства (препараты)
НРС	нарушение ритма сердца
НС	нефротический синдром
НСТ	нитросиний тетразолий-тест

НТ	нейротрансмиттеры
ОАиИТ	отделение анестезиологии и интенсивной терапии
ОАП	открытый артериальный проток
ОБ	облитерирующий бронхиолит
ОГК	органы грудной клетки
ОГН	острый гломерулонефрит
ОДКБ	областная детская клиническая больница
ООБ	острый обструктивный бронхит
ОЖК	окисление жирных кислот
ОИН	острый интерстициальный нефрит
ОМТ	органы малого таза
ОПН	острая почечная недостаточность
ОРВИ	острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ	острое респираторное заболевание
ОРС	открытая реанимационная система
ОСТ N ₂	белок, переносящий карнитин
ОХ	общий холестерин
ПАФС	первичный антифосфолипидный синдром
ПЖ	правый желудочек
ПН	почечная недостаточность
ПП	правое предсердие
ПЗС	пиридоксинзависимый судорожный синдром
ПМА	передняя мозговая артерия
ПТИ	протромбиновый индекс
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РеА	реактивный артрит
РНК	рибонуклеиновая кислота
РПГА	реакция пассивной гемагглютинации
РСВ	иммуноглобулин человека противоаллергический
РФ	ревматоидный фактор
РЧА	радиочастотная катетерная абляция
СГ	срок гестации
СДГ	сукцинатдегидрогеназа
СДР	синдром двигательных расстройств
СКВ	системная красная волчанка
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СН	сердечная недостаточность
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
СТГ	соматотропный гормон
T ₁	время достижения половины активности системы свертывания
T ₂	время достижения максимальной активности системы свертывания
ТБМ	трахеобронхомоляция

ТГ	триглицериды
Тзслж	толщина задней стенки левого желудочка
Тмжп	толщина межжелудочковой перегородки
ТП	трепетание предсердий
ТПО	тиреоидная пероксидаза
ТСХ	тонкослойная хроматография
ТСЦ	триглицериды со средней длиной цепи
ТТГ	тиреотропный гормон
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
УДФГТ	уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза
УЗИ	ультразвуковое исследование
УО	ударный объем
ФВ	фракция выброса
ФВЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФДЭ-5	фосфодиэстераза-5
ФКГ	фонокардиография
ФОО	функционирующее овальное окно
ФП	фебриляция предсердий
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ХЛ	холестерин
ХМ	Холтеровское мониторирование
ХНН	хроническая надпочечниковая недостаточность
ХОБЛ	хронические обструктивные болезни легких
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
ЦБС	цистатионит-β-синтетаза
цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ЦИ	циркадный индекс
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВ	цитомегаловирус
ЦНС	центральная нервная система
ЦС	цитостатические средства
ЧАЭС	Чернобыльская атомная электростанция
ЧДД	частота дыхательных движений
ЧЛС	чашечно-лоханочная система
ЧСС	частота сердечных сокращений
ХА	хромосомные аномалии
ХМЭКГ	Холтеровское мониторирование электрокардиограммы
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭАА	экзогенный аллергический альвеолит
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭКС	электрокардиостимулятор
ЭРФ	эндотелий расслабляющий фактор
ЭФГДС	эзофагогастродуоденоскопия

ЭхоКГ	эхокардиография
ЮИА	ювенильный идиопатический артрит
ЮРА	ювенильный ревматоидный артрит
ЮХА	ювенильный хронический артрит
ЯМРТ	ядерно-магнитная резонансная томография

ГЛАВА I. СЛОЖНЫЙ ПАЦИЕНТ В КАРДИОРЕВМАТОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ СОСУДОВ

Клиническое наблюдение №1

Пациент Д., мальчик 6 лет, поступил в клинику с жалобами на боль и припухлость коленных суставов, изменение походки. Считается больным в течение 1,5 месяцев, когда появились артралгии, а затем деформация коленных суставов. За неделю до появления жалоб перенес ОРВИ. В течение недели получал НПВС, в связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии госпитализирован в специализированное кардиоревматологическое отделение.

Анамнез жизни: мальчик от 2-й беременности с угрозой прерывания в I, II, III триместрах; I родов с массой 3200 г.; на грудном вскармливании до 3-х месяцев. После 6 месяцев у ребенка отмечались частые ОРВИ, острые бронхиты, пневмонии, коклюш, острый гастроэнтероколит, конъюнктивиты и стоматит. В 3 года перенес стрептодермию; неоднократно имели место панариции. Антибактериальная терапия проводилась от 6 до 8 раз в год. Пищевая аллергия на клубнику, коровье молоко. Вакцинирован по индивидуальному графику, осложнений не отмечалось. Мать - 31 год, здорова. Отец - 31 год, страдает хроническим алкоголизмом, с семьей не проживает. У брата - 3 года, частые «простудные» заболевания, повторные бронхиты, конъюнктивиты. При сборе семейного анамнеза установлено наличие смерти 4-х детей мужского пола в возрасте от 3 мес. до 9 лет в предыдущих поколениях по материнской линии (в том числе, смерть 3-х мальчиков в одной семье) от менингита, пневмонии с легочноплевральными осложнениями.

При *объективном осмотре* состояние мальчика средней тяжести, симптомы хронической интоксикации (бледность, периорбитальные тени, вялость), микрополиадения. Коленные суставы увеличены в объеме, больше справа (окружность 25,0 см), шаровидно деформированы, горячие на ощупь, болезненны при пальпации, объем активных и пассивных движений резко ограничен. При ходьбе ребенок не сгибает ноги в коленях, угол пассивного сгибания менее 90°. ЧДД - 24 в минуту. ЧСС - 88 в минуту. Сердечно-сосудистая и дыхательная система - без видимой патологии. Живот мягкий, доступен пальпации во всех отделах. Печень +1,5 см ниже края реберной дуги. Физиологические оправления в норме.

Данные дополнительных исследований:

- клинический анализ крови – умеренный лимфоцитоз (44%);
- клинический анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко – без патологии;

- исследование кала на яйца глист – результат отрицательный;
- микроальбумины мочи – 16,49 мг/сут (норма до 20 мг/сут);
- гаптоглобин, СРБ, печеночные пробы - в пределах нормы;
- креатинин и мочевины крови, СКФ – в пределах нормы;
- АСЛ-О, РФ, LE-клетки, цитруллин-аминооксидаза, антиген антинуклеарных антител, антитела к ДНК - результат отрицательный;
- HLAB-27 – не выявлено.
- в протеинограмме – резко снижен уровень γ -глобулинов: общий белок - 55,0 г/л, альбумины - 76,8 г/л (норма 65-85 г/л), глобулины: α_1 – 61- 3,9% (норма 3-6%), α_2 – 62 - 7,7% (норма 6-12%), β - 7,7% (норма 8- 12%), γ - 3,8% (норма 15-20%);
- иммунологическое исследование: гуморальное звено – снижение IgG и IgA: IgA-0,67 г/л (норма 1,24+0,45 г/л), IgM-1,12 г/л (норма 0,65+0,25 г/л), IgG-2,35 г/л (норма 9,23+2,56 г/л), IgE- 4,7 МЕ/мл (норма до 60,0 МЕ/мл);
- показатели клеточного звена иммунитета – без отклонений от нормы;
- РПГА на иерсиниоз - результат отрицательный. ИФА: антитела классов IgM и IgG к вирусам герпеса 1,2 и 6 типов, ЦМВ, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, антитела к гельминтам (лямблии, трихинеллы, описторхоз, эхинококк)- результат отрицательный;
- исследование на боррелиоз, ВИЧ, сифилис - результаты отрицательны;
- ДпЭхоКГ, ЭКГ, УЗИ внутренних органов: в норме;
- Рентгенография коленных суставов: отек мягких тканей правого коленного сустава.

Консультации специалистов: ЛОР – аденоидные вегетации II-III степени, туботит. Сурдолог – функция слуха в норме, данные в пользу туботита. Ортопед-травматолог – реактивный артрит правого коленного сустава. Офтальмолог – патологии не выявлено. Фтизиатр – данных в пользу туберкулезного процесса нет.

Таким образом, развитие суставного синдрома после предшествовавшей респираторной инфекции у часто болеющего ребенка с хронической патологией носоглотки, характер течения артрита с вовлечением коленных суставов и отсутствие лабораторной активности дали основание думать о наличии у ребенка реактивного артрита. Проводился дифференциальный диагноз с ЮРА. Однако, выявленные гипогаммаглобулинемия, гипоиммунноглобулинемия (IgG и IgA) не укладывались в типичную картину РеА или ЮРА. Диагностический поиск был сосредоточен на выявлении первичных иммунодефицитных состояний, связанных с дефицитом гуморального иммунитета; по поводу чего назначено исследование CD19 методом проточной цитофлуориметрии.

С учетом неэффективности терапии НПВС (диклофенак), был назначен преднизолон (0,4 мг/кг/сут); подозрение на наличие дефекта антителообразования обосновывало целесообразность антибактериальной

терапии (цефуроксим, цефтазидим). На фоне проводимого лечения состояние несколько улучшилось - уменьшились проявления суставного синдрома, но в последующем артрит приобрел волнообразное течение: вновь усиливалась боль, увеличивались в объеме коленные суставы, имела место болезненность при пальпации, ограничение объема движений и нарушение походки (хромота). Тогда же при исследовании было выявлено повышение уровня СРБ до 3+. При повторном иммунологическом исследовании отмечено стойкое снижение уровня γ -глобулинов - до 3,5% (при норме 15-20%).

В это же время, через 1 месяц после манифестации артрита у пациента в клинику поступил его младший брат, 3-х лет, с жалобами на боли и деформацию правого коленного сустава и нарушение походки, появившиеся за 1 неделю до поступления в стационар. Результаты клинического и биохимических исследований крови в пределах нормы. При иммунологическом исследовании также выявлена патология в гуморальном звене: выраженная дисиммуноглобулинемия за счет снижения IgG и IgA: IgA – 0,42 г/л (норма 0,93+ 0,27 г/л), IgM-0,52 г/л (норма 0,56+0,18 г/л), IgG-2,98 г/л (норма 9,29+2,28 г/л); показатели клеточного звена иммунитета - без отклонений от нормы.

В дальнейшем характер течения артрита у братьев в целом был идентичен. Возраст старшего ребенка, наличие эквивалентных изменений в протеинограмме и иммунограмме у обоих братьев, сходные анамнестические и клинические данные, отягощенная наследственность (смерть лиц мужского пола в роду), склонность к частым ОРВИ и острым бронхолегочным заболеваниям, конъюнктивитам, отитам, а также принимая во внимание, что оба ребенка мальчики, было высказано предположение, что у пациентов имеет место наследственная гипогаммаглобулинемия (болезнь Брутона), одним из проявлений которой является аутоиммунный артрит.

Диагноз подтвержден результатами исследований уровней иммуноглобулинов в крови, отсутствием CD₁₉ по данным проточной цитофлюорометрии.

Таким образом, аутоиммунные проявления течения основного заболевания у наших пациентов реализовались развитием ювенильного хронического артрита коленных суставов, идентичного по клиническим проявлениям с ювенильным ревматоидным артритом, что обосновывало необходимость коррекции лечения с назначением пожизненной заместительной иммунотерапии.

В настоящее время у ведущих исследователей нет единодушия по поводу трактовки диагноза артритов такого генеза. Так, Американская коллегия ревматологов (ACR), как и Российские детские ревматологи, используют термин ЮРА; Европейская лига против ревматизма (EULAR) - ювенильный хронический артрит (ЮХА), а Международная лига ревматологических ассоциаций - ювенильный идиопатический артрит (ЮИА). Проанализировав имеющиеся у пациентов проявления, мы остановились на определении артрита

у больных как ЮХА, так как под этим термином подразумевается серонегативный артрит неустановленной этиологии, что соответствовало состоянию процесса на текущий момент.

Диагнозы обоих пациентов были сформулированы следующим образом: *Первичный иммунодефицит - наследственная гипогаммаглобулинемия (болезнь Брутона). Ювенильный хронический артрит.*

К особенностям течения артрита у данных пациентов можно отнести тот факт, что за несколько месяцев его непрерывно рецидивирующего течения у братьев не развились костные или хрящевые изменения. В тоже время, клиничко-лабораторная активность требовала коррекции терапии. Согласно протоколу лечения ЮХА/ЮРА нами обсуждалась целесообразность включения в терапию цитостатиков (метотрексата). Но, как известно, одним из противопоказаний к их назначению являются выраженные нарушения в иммунной системе. В доступной литературе мы не нашли указаний на возможность применения цитостатиков при лечении артрита у детей с первичным иммунодефицитом (болезнью Брутона). На консилиуме с участием областного и республиканского иммунологов было принято решение о назначении метотрексата.

Пациенты выписаны домой с рекомендациями продолжения терапии в составе преднизолона (0,4 мг/кг), метотрексата (10 мг/кв.м/нед.), фолиевой кислоты, аспаркама и бициллина-5. Назначена ежемесячная иммуннозамещающая терапия «Биовен моно».

При госпитализации через 4, 6, 9 месяцев от начала заболевания пациенты жалоб не предъявляли. Сохранялась минимальная дефигурация коленных суставов, движения в них безболезненны, не ограничены. Лабораторной активности выявлено не было, что дало основание для снижения дозы преднизолона с последующей его отменой, а через 11 месяцев на фоне полной клиничко-лабораторной ремиссии был отменен метотрексат; продолжена заместительная иммунотерапия.

Таким образом, у наблюдаемых нами двух братьев разного возраста болезнь Брутона манифестировала практически одновременно артритом коленных суставов, резистентным к проводимой терапии, что, наряду с особенностями семейного анамнеза и данными иммунологического исследования, стало одним из важных критериев диагностики наследственной гипогаммаглобулинемии. Клиничко-лабораторная ремиссия в течении хронического артрита достигнута после включения в комплексную терапию иммунозаместительного препарата.

Литературная справка по клиническому наблюдению №1

Болезнь Брутона является одним из вариантов первичного иммунодефицита сцепленного с X-хромосомой (агаммаглобулинемия или наследственная а/гипоглобулонемия). Заболевание классифицируется как

первичный иммунодефицит с преимущественным дефицитом АТ. Кроме него к первичным иммунодефицитам с преимущественным дефицитом АТ входят аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия; гипер-IgM-синдромы (синдром, сцепленный с X-хромосомой, дефект активационно-индуцированной цитидиндезаминазы, аутосомно - рецессивный тип наследования, дефект CD₄₀, аутосомно-рецессивный тип наследования, другие аутосомно-рецессивные дефекты); 4 делеции гена тяжелых цепей иммуноглобулинов с аутосомно-рецессивным типом наследования; мутации, приводящие к дефекту К-цепи с аутосомно-рецессивным типом наследования; селективный дефицит подклассов IgG с неизвестным типом наследования; дефицит АТ при нормальном или повышенном содержании иммуноглобулинов с неизвестным типом наследования; общая вариабельная иммунная недостаточность с вариабельным типом наследования; транзиторная гипогаммаглобулинемия раннего детского возраста с неизвестным типом наследования. Следует сразу оговорить, что клинико-лабораторных различий между X-сцепленной и аутосомно-рецессивной агаммаглобулинемией нет. Их различие кроется на генетическом уровне.

Болезнь Брутона описана американским педиатром Огденом Брутоном, в 1952г. Он сообщил о 8-летнем мальчике, страдавшем различными инфекционными заболеваниями, который с 4-летнего возраста 14 раз болел пневмонией, перенёс сепсис, менингит, неоднократные отиты и синусит. При этом в исследованной сыворотке крови не были обнаружены антитела.

Болезнь Брутона - наследственное заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования. Мутантный ген картирован на Xq21.3 — 22.2. Считается, что этим заболеванием страдают только мальчики, т.к. набор половых хромосом у них XY. Девочки не болеют, так как даже если они гетерозиготны, то рецессивный ген одной X-хромосомы компенсируется нормальным геном гомологичной X-хромосомы. В то же время, некоторые авторы допускают возможность болезни и у девочек. Вероятно, рассматривается случаи, когда девочка родилась от больного папы, а от мамы получила дефектную вторую X-хромосому. Среди мальчиков болезнь встречается с частотой 1:250000.

Молекулярный механизм заболевания был открыт в 1993 году, когда две группы учёных независимо продемонстрировали, что X-сцепленная агаммаглобулинемия является следствием мутаций в гене рецепторной тироксиназы, которая впоследствии получила название тироксиназы Брутона. Эта тироксиназа принимает участие в трансдукции созревания В-лимфоцитов.

Для того чтобы иммуноглобулины полноценно защищали организм от разнообразных вирусов и бактерий, требуется достаточная выработка их в крови. Но по причине этой болезни выработка иммуноглобулинов замедляется либо вообще прекращается. Как правило, болезнь может начать проявляться, когда ребенку исполняется более полугодика и в это время резко снижается количество иммуноглобулинов, полученных трансплацентарно от матери.

Клинические проявления, возникающие, как и при других первичных иммунодефицитах, не имеют строгой специфичности и могут возникать в зависимости от тяжести иммунной поломки в различные возрастные периоды.

К клиническим проявлениям болезни Брутона относятся частые болезни бронхолегочной системы – пневмонии, бронхиты, развитие бронхоэктазии и беспричинных приступов астмы; поражение кожи (экзема, дерматомиозит); конъюнктивиты; отиты и синуситы; синдром мальабсорбции в результате хронической диареи; поражение ЦНС (энцефалиты). Такие дети склонны к развитию рецидивирующих инфекций, обусловленной пневмококками, стафилококками и другими пиогенными бактериями, ротавирусом, вирусами Экхо и Коксаки, лямблиозом. Вирус гепатита В может вызывать прогрессирующий и зачастую часто фатальный вирусный гепатит. Применение живых вакцин (полиомиелит и БЦЖ) может протекать с тяжелыми осложнениями. Характерно, что инфекционные процессы у больных с болезнью Брутона не сопровождаются увеличением лимфоузлов, небных миндалин и аденоидов. Течение болезни Брутона может осложниться развитием злокачественных новообразований, аутоиммунных заболеваний, заболеваний по типу диффузных болезней соединительной ткани. Больные склонны к возникновению аллергических реакций на лекарственные препараты. Но тут следует отметить, что по вопросу склонности к аллергическим реакциям и развитию аутоиммунных состояний единства нет. По мнению некоторых авторов для наследственной гипогаммаглобулинемии наоборот нетипична аутоиммунная патология и так же редко встречаются аллергические реакции. Эти реакции носят неIg E-опосредованный характер. В подростковом и юношеском возрасте течение наследственной гипогаммаглобулинемии может осложниться дерматомиозитным синдромом. У половины больных вероятно появление суставного синдрома, характеризующегося эпизодической мигрирующей полиартралгией либо артритом крупных суставов. Некоторые авторы считают развившийся артрит при болезни Брутона схожим с ЮРА, но четкого определения этого артрита не существует, что создает сложности в его интерпретации при постановке клинического диагноза. Характерно, что такой артрит даже при длительном течении не приводит к рентгенологическим изменениям пораженных суставов.

Диагностика заболевания основывается в первую очередь на лабораторных данных. При лабораторном исследовании крови у таких больных выявляется отсутствие или резкое снижение фракции гаммаглобулинов в протеинограмме. При лабораторном исследовании крови выявляется отсутствие фракции гаммаглобулинов в протеинограмме. Уровни Ig G, Ig A и Ig M снижены в разы. Количество β -лимфоцитов так же снижено. Но следует иметь в виду, что в некоторых случаях на определенном этапе этот показатель может соответствовать норме. Такой вариант возможен в случае, когда общее количество клеток достаточное, но при этом они неполноценные. Количество плазмоцитов в костном мозге снижено вплоть до полного отсутствия. В

периферической крови отмечаются лейкопения или лейкоцитоз. Тимус не изменён, однако строение лимфатических узлов (в биоптате сужение кортикального слоя, первичные фолликулы в нём редкие и малоразвиты) и селезёнки нарушено. Рентгенологически выявляется гипоплазия или отсутствие лимфоидной ткани (лимфоузлы), гипоплазия или отсутствие фарингеальной лимфоидной ткани (миндалины, аденоиды).

Сообщается о возможности пренатальной диагностики, при проведении которой используют различные подходы. Иммунологическое исследование крови плода осуществляют методом проточной цитофлуориметрии. При этом выявляют нарушения количества и соотношения субпопуляций лимфоцитов (например, отсутствие Т-лимфоцитов и β -лимфоцитов при тяжелой комбинированной иммунной недостаточности или отсутствие β -лимфоцитов при сцепленной с X-хромосомой агаммаглобулинемии). При дефиците аденозин дезаминазы можно измерить ферментативную активность продукта гена в амниоцитах или ворсинах хориона. Этот метод используют на ранних сроках беременности, он не требует точной идентификации поврежденного гена в конкретной семье. При многих иммунодефицитах методом выбора считают исследования, основанные на определении ДНК при помощи ПЦР. Все вышеописанные методы используют также для выявления носителей мутантных генов среди членов семьи больного ребенка.

Медикогенетическое консультирование рекомендуется проводить сразу после установления диагноза первичного иммунодефицита для его подтверждения диагноза, определения типа наследования, выявления носителей дефектных генов среди членов семьи и проведения пренатальной диагностики в дальнейшем. Но, вероятно, необходимо обратить внимание на генетические моменты раньше – на этапе когда только возникает подозрение на наличие Болезни Брутона.

При постановке диагноза первичного иммунодефицита необходимо проводить диф. диагностику со следующими заболеваниями:

- состояния индуцированные лекарственными средствами (каптоприл, карбамазепин, глюкокортикоиды, фенклофенак, соли золота, противомаларийные препараты, пеницилламин, фенитоин, сульфасалазин);

- генетические нарушения (атаксия-телеангиэктазия, аутосомная форма тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, гипер Ig M, дефицит транскобаламина, X-сцепленная агаммаглобулинемия, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (EBV-ассоциированный), некоторые метаболические нарушения, хромосомные аномалии;

- инфекционные болезни, ВИЧ ассоциированный с гипергаммоглобулинемией, врожденные краснуха, ЦМВ-инфекция, токсоплазмоз, вирусная инфекция Эбштейн-Барра;

- злокачественные новообразования (хроническая лимфатическая лейкемия, иммунодефицит с тимомой, неходжкинская лимфома, злокачественное поражение β -клеток, системные нарушения, иммунодефицит

связанный с гиперкатаболизмом иммуноглобулинов, иммунодефицит, связанный с чрезмерной потерей иммуноглобулинов), нефроз, тяжелые ожоги, тяжелая диарея, лимфангиэктазия.

Таблица 1.1.

Клиническая и иммунологическая характеристика
первичной агаммаглобулинемии Брутона

Клинические и иммунологические признаки	Характеристика признаков
Возраст больного Пол Тип наследования Симптомы Течение	3–6 лет Мужской Рецессивный, сцепленный с полом Частые бактериальные инфекции Благоприятное при лечении гамма-глобулинами
Осложнения	Полиартрит, гепатит, дерматомиозит
Гуморальный иммунитет	Отсутствуют иммуноглобулины и антитела
Клеточный иммунитет: — гиперчувствительность замедленного типа; — реакция отторжения трансплантата; — реакция лимфоцитов	++ + или замедленная +
Лейкоциты в крови	В норме или имеются отклонения
Тимус	Без патологии
Лимфоидная ткань	Отсутствует
Зародышевые центры	Отсутствуют
Плазматические клетки	Отсутствуют
Тип иммунологической недостаточности	Патология плазматических клеток

Основное направление лечения наследственной гипогаммаглобулинемии – это заместительная терапия, направленная на коррекцию гипои́ммуноглобулинемии. При этом больному пациенту внутривенно вводят препараты иммуноглобулина. На первом этапе дозу подбирают такую, которая бы способствовала повышению уровня иммуноглобулинов до 3г/л, а затем уже проводится пожизненная поддерживающая ежемесячная терапия. При адекватном внутривенном лечении укрепляется и поддерживается иммунная система, что в свою очередь, приводит к улучшению самочувствия больного. Прогноз для выздоровления будет благоприятным, если на ранних сроках болезни назначить адекватное и соответствующее лечение. Но если вовремя не

начать лечение, существует большая вероятность того, что тяжелые сопутствующие болезни могут повлечь за собой смерть больного. В периоды обострения применяют антибиотики, чаще полусинтетические пенициллины и цефалоспорины, аминогликозиды и сульфаниламиды в обычных дозировках. При наследственной гипогаммаглобулинемии требуется парентеральная антимикробная терапия. Для наилучшего результата следует проводить ее одновременно с сопутствующей либо заместительной терапией. Срок лечения антибиотиками составляет примерно от 10-14 дней, но может возрасти до 21 дня.

В приведенном наблюдении прослежено течение болезни Брутона (наследственной гипогаммаглобулинемии) одновременно у двух братьев с практически одновременным развитием у них осложнения в виде атипичного артрита. Именно это обстоятельство было одним из ключевых и способствовало постановке диагноза наследственной гипогаммаглобулинемии.

В терапии артрита нами были успешно применены цитостатики (метатрексат), об опыте назначения которых при болезни Брутона в доступной литературе указаний не найдено.

У детей с болезнью Брутона часто развиваются аутосомные заболевания. У половины детей встречаются заболевание типа ревматоидного артрита, а также и другая аутоиммунная патология.

Аутоиммунные расстройства при болезни Брутона включая артриты (которые неотличимы от ЮРА), СКВ, дерматомиозит могут быть первым проявлением у больных с болезнью Брутона. В целом, 7-22% пациентов с агаммаглобулинемией страдают от поражения суставов.

Системная форма ЮРА, возникающая на основе конституциональных особенностей иммунологической реактивности, нередко сочетается с иммунодефицитными состояниями. Суставной синдром характеризуется эпизодической мигрирующей полиартралгией либо артритом крупных суставов. Даже при длительном течении артрит не приводит к рентгенологическим изменениям пораженных суставов.

Возможно восстановление нарушенного равновесия и прекращение аутоиммунного процесса, особенно в тех случаях, когда осуществляется адекватная терапия заболевания.

Пациенты с умеренными проявлениями быстро реагируют на антибактериальную терапию. Необходимо всегда учитывать инфекционную этиологию, поскольку периодически встречаются ЮРА, вызванные инвазией *Klebsiella* (септический артрит).

Клиническое наблюдение № 2

Новорожденная П., родилась в Региональном перинатальном центре от VIII беременности, II преждевременных родов в сроке гестации (СГ) 36-37 недель путем кесарева сечения (в связи с антенатальным дистрессом плода, ЧСС – 220 уд/мин). Известно, что на 35 неделе беременности женщина перенесла острую респираторную вирусную инфекцию. Пренатально установлены признаки материнско-плодовой инфекции и врожденный порок развития мочевыводящих путей: мультикистоз левой почки плода. Мать – 28 лет, страдает врожденной аномалией мочевыводящих путей: гидронефроз правой почки; хронический пиелонефрит, ПН₀.

Ребенок родился с массой 3200 г., ростом 49 см, окружностью головы – 35 см, грудной клетки – 34 см. По шкале Апгар оценена в 7/7 баллов. При рождении состояние тяжелое, проявления респираторной недостаточности; негромкий крик, мышечная гипотония. ЧДД – 65-72/мин. ЧСС – 190-204 уд/мин. SaO₂ – 88%. Тоны сердца ритмичные, систолический мягкий шум во втором межреберье слева от грудины. Живот мягкий, печень +1,5 см ниже края реберной дуги. Показатели кислотно-щелочного состояния при рождении: рН – 7,33; pCO₂ – 50,0 мм рт ст.; pO₂ – 15 мм рт ст.; HCO₂ – 26,7; BE – (-0,4) ммоль/л. Кальций – 1,4 ммоль/л. По тяжести состояния ребенок переведен в отделение интенсивной терапии новорожденных, где находилась в течение 1 суток.

В течение первых суток жизни общее состояние ребенка оставалось тяжелым за счет респираторной недостаточности, сохранялась тахикардия до 200 уд/мин. Гипорефлексия. Мышечный тонус, спонтанная двигательная активность снижены. Кожа чистая, розового цвета, влажная. Эластичность кожи нормальная, тургор – снижен. Подкожно-жировой слой развит достаточно к сроку гестации. Отеков нет. Дыхание самостоятельное, ритмичное с вовлечением межреберных промежутков. Аускультативно в легких дыхание проводится во все отделы с обеих сторон. ЧДД – 65/мин. SaO₂ – 97-98%. Границы относительной сердечной тупости: правая – по правому краю грудины, верхняя – II межреберье, левая – на 1,0 см влево от средне-ключичной линии. При аускультации тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧСС – 190 уд/мин. Артериальное давление – 69/36 мм рт. ст., среднее артериальное давление – 36 мм рт. ст. Живот мягкий. Печень +1,5 см ниже края реберной дуги. Мочеиспускание достаточное (1,5 мл/кг/ч). Клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (общий билирубин, электролиты, альбумин, СРБ, сахар крови) – без отклонений от нормы. КФК-МВ: 60,1 Ед/л(норма – до

25 МЕ/л). ДЭхоКГ в первые сутки жизни: ДдЛЖ – 14,9 мм, ДсЛЖ – 12,4 мм, Тзслж – 3,9-5,0 мм, Тмжп – 3,9-4,9 мм, ФВ – 62%, ΔД – 31%, ДЛП – 10,3 мм, диаметр Ао – 8,6 мм, диаметр ЛА – 9,2 мм, ДдПЖ – 16,0 мм. Среднее давление в стволе ЛА 27 мм рт. ст. Заключение: умеренная дилатация правых камер. Аневризма межпредсердной перегородки, широкое открытое овальное окно (в динамике наблюдения дифференцировать с II ДМПП), диаметр – 4,7 мм, интенсивный лево-правый шунт. Открытый артериальный проток, диаметр – 3,1 мм, градиент давления Ао/ЛА – 17 мм рт. ст. Аритмия сердечной деятельности, ЧСС 113-190 уд/мин. Кровоток в брюшной аорте пульсирующий.

Под влиянием посиндромной терапии проявления респираторной недостаточности купированы к концу вторых суток жизни, в удовлетворительном состоянии ребенок перенесен в отделение совместного пребывания. Однако обращало внимание наличие учащенной ЧСС 200-220 уд/мин. при отсутствии гемодинамических расстройств, в связи с чем было рекомендовано проведение повторного ДпЭхоКГ, консультация кардиолога. Данные ДпЭхоКГ на третьи сутки жизни (рис. 1.1): ДдЛЖ – 13,9 мм, ДдПЖ – 16,0 мм, ДПП – 15,0 мм, ФВ – 56%, ДЛП – 10,3 мм, диаметр Ао – 8,6 мм, диаметр ЛА – 9,2 мм. Среднее давление в стволе ЛА 27 мм рт. ст. Заключение: в динамике сохраняется умеренная дилатация правых камер, широкое открытое овальное окно с интенсивным лево-правым шунтированием через межпредсердную перегородку. Открытый артериальный проток, диаметр – 2,4 мм. Тахикардия. Кровоток в брюшной аорте пульсирующий.

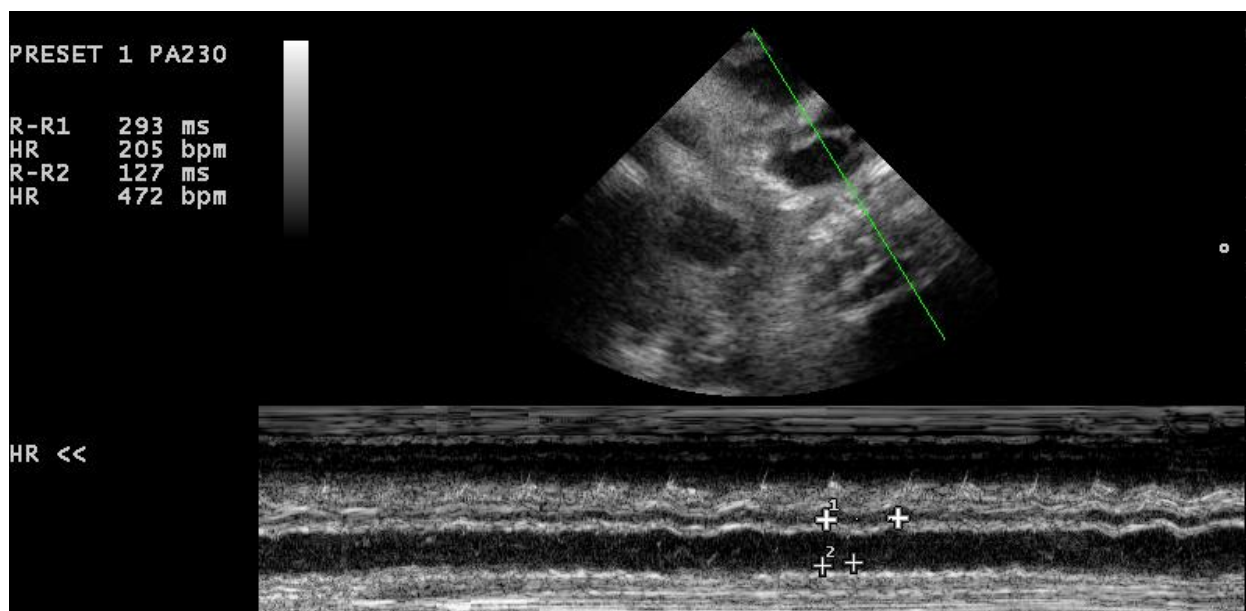


Рис.1.1. ДпЭхоКГ (М-режим) новорожденной П. (девочка), 3-и сутки жизни.

Сокращение предсердий с частотой 472 уд/мин. (см. отметку «2» на эхограмме левого предсердия); частота сокращений левого желудочка – 205 уд/мин. (см. отметку «1» на корне аорты).

При исследовании в М-режиме зарегистрировано несоответствие частоты сокращений корня аорты и левого предсердия в отношении 1: 2 с частотой сокращения аорты 190-200 уд/мин., предсердий – 350-400 в мин. (непостоянно), что позволило диагностировать нарушения ритма сердца – трепетание предсердий.

После консультации кардиолога, проведение ЭКГ-исследования на ЭКГ зафиксированы характерные предсердные волны F, которые имеют «пилообразную» форму, подтверждено наличие нарушения ритма сердца – трепетание предсердий (рис. 1.2). Клинических признаков сердечной недостаточности не выявлено.

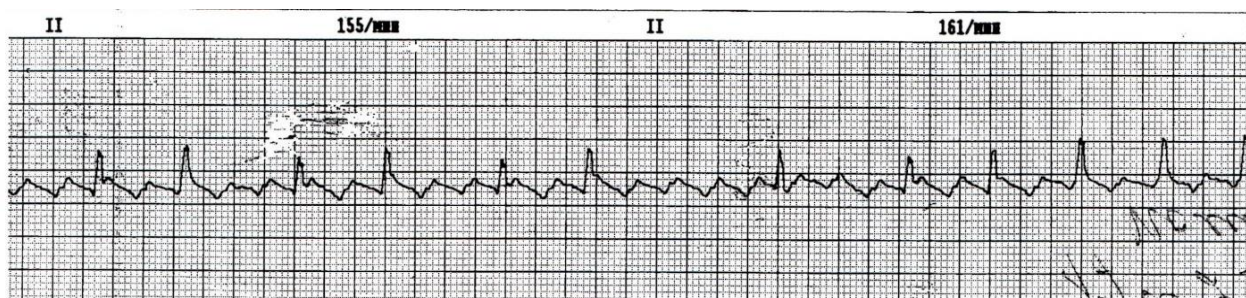


Рис. 1.2. ЭКГ новорожденной П. (девочка), 3-и сутки жизни.
Предсердные волны F, имеют характерную «пилообразную» форму.

С целью нормализации ритма сердца ребенку назначена противоаритмическая терапия – кордарон в/в в дозе 5 мг/кг/сутки. Нормализация сердечного ритма зафиксирована через 20 часов (рис. 1.3).

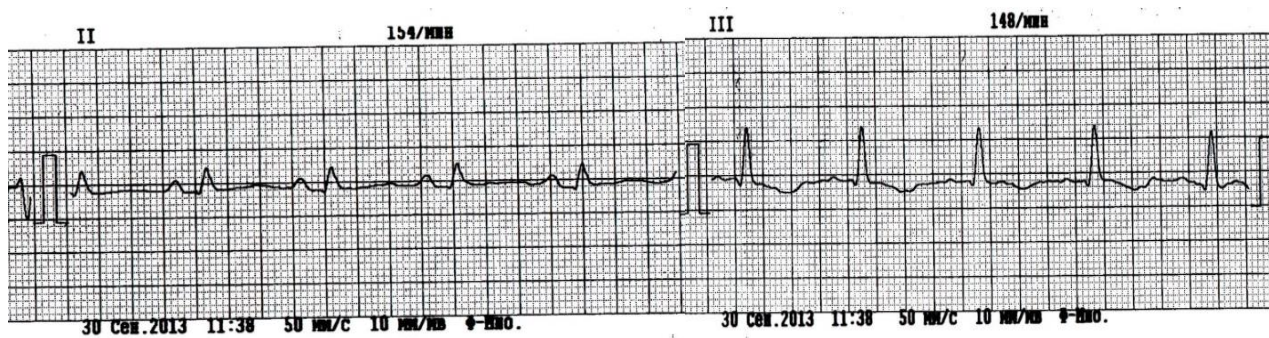


Рис. 1.3. ЭКГ новорожденной П. (девочка), 4-е сутки жизни
(после назначения амиодарона (кордарона)).
Ритм синусовый. ЧСС 148 уд/мин.

При проведении Холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМЭКГ) в течение суток ритм синусовый (рис. 1.4).

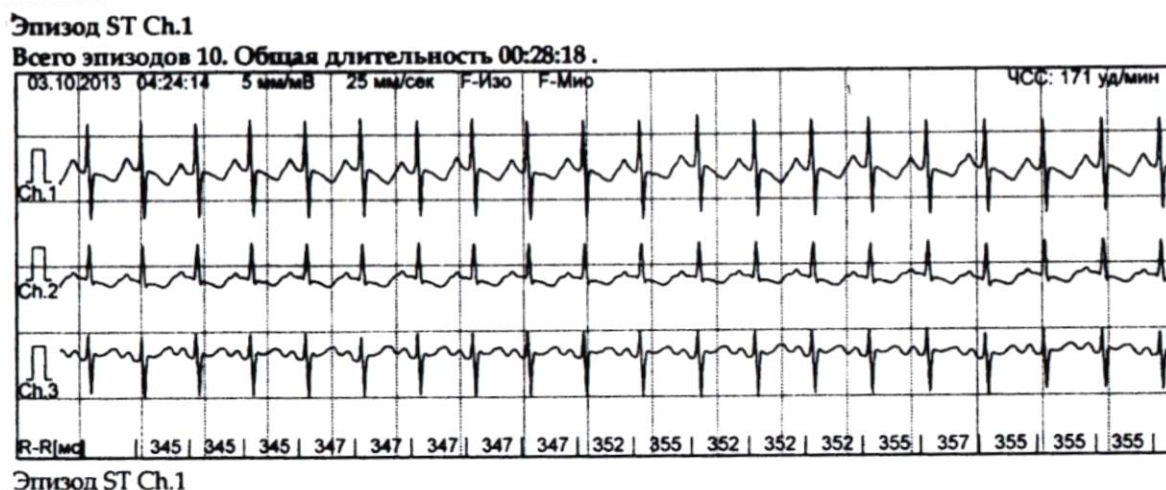


Рис. 1.4. ХМ ЭКГ новорожденной П., 12-е сутки жизни. Ритм синусовый. ЧСС 150-171 уд/мин.

Единичная наджелудочковая экстрасистолия (время наблюдения 23 часа 53 мин.)

В последующем исключена внутриутробная инфекция, миокардит, вторичный дефект межпредсердной перегородки. Ребенок в удовлетворительном состоянии выписан под наблюдение педиатра и кардиолога по месту жительства с диагнозом: Множественные врожденные пороки развития (открытое овальное окно, функционирующий ОАП; аномальные трабекулы полости левого желудочка; нарушение ритма сердца – трепетание предсердий; СН₀; врожденный порок развития мочевыделительной системы – мультикистоз левой почки; ПН₀). В течение первого месяца жизни состояние удовлетворительное, эпизоды тахикардии не зафиксированы, за медицинской помощью родители не обращались. Рекомендовано плановое обследование и диспансерное наблюдение в Областном детском кардиологическом центре в течение года.

Таким образом, трепетание предсердий у новорожденного, возможно, развилось в раннем неонатальном периоде вследствие перегрузки правого предсердия объемом на фоне активно функционирующих плодовых коммуникаций (широкого овального окна с лево-правым шунтированием, открытого артериального протока). При отсутствии врожденной структурной патологии сердца ТП не повлекло тяжелых гемодинамических расстройств, быстро купировано назначением антиаритмической терапии (кордарон), что имело благоприятный прогноз.

Литературная справка по клиническому наблюдению №2

Точных данных о распространении нарушений сердечного ритма (НРС) и проводимости в детском возрасте нет. Патологические состояния, сопровождающиеся изменением частоты, регулярности ритма и/или источника возбуждения сердца, нарушения связи или последовательности между активацией сокращений предсердий и желудочков, требуют углубленного изучения у детей. В неонатальный период они могут спровоцировать развитие острой сердечной недостаточности (СН) и привести к кардиогенному шоку и смерти. Частыми и прогностически неблагоприятными аритмиями у новорожденных считают суправентрикулярную тахикардию, врожденную АВ-блокаду, желудочковую тахикардию и фибрилляцию/трепетание предсердий.

Сообщают, что среди фетальных тахиаритмий трепетание предсердий составляет до 30-46%. Считают, что в случае возникновения этого НРС прогноз определяет зрелость плода и своевременность постановки диагноза, причем прогностически неблагоприятно наличие врожденного порока сердца (ВПС) с нарушениями гемодинамики или водянки плода.

Фетальная наджелудочковая тахикардия в 68% наблюдений сопровождается неизлечимой водянкой плода, в 32% – ранней неонатальной смертью. Показаниями к проведению срочного родоразрешения считают развитие анасарки у плода с НРС при отсутствии эффекта от назначенной терапии беременной в течение нескольких суток, а также ультразвуковые проявления в виде турбулентного кровотока в полых венах, недостаточности трехстворчатого клапана 2-3 степени. Общепринятые алгоритмы обследования и лечения плодов с пренатально установленными НРС отсутствуют.

У новорожденных диагностика аритмий осложняется тем, что даже в условиях ведущих клиник проведения ЭКГ высокой точности или использования метода 20-минутной оценки вариабельности ритма является затрудненным при отсутствии полного покоя ребенка, низкого уровня шума и др.; отсутствие показаний к назначению медикаментозного лечения или профилактических мероприятий в неонатальном периоде.

Основными методами диагностики НРС остаются определение ЧСС и данные ЭКГ; тщательный сбор анамнеза с детализацией течения беременности и состояния плода по данным пренатального УЗ-исследования. Новорожденным ДпЭхоКГ назначают с целью исключения врожденной структурной патологии сердца, а также для определения адекватности медикаментозной терапии аритмий. Возможность точно определить характер и степень выраженности аритмии дает Холтеровское мониторирование ЭКГ, одним из показаний для проведения которого является обследование пациентов с высоким риском развития опасных для жизни аритмий и внезапной сердечной смерти.

При наличии показаний проводится чреспищеводное электрофизиологическое исследование. Эндокардиальное

электрофизиологическое исследование выполняют перед проведением катетерной деструкции электрофизиологического очага тахикардии.

Важно установить причинные факторы, приводящие к развитию НСР у новорожденных: ВПС, воспалительные и дегенеративные заболевания миокарда, опухоли сердца; метаболические нарушения гомеостаза (гипо- или гиперкальциемии, - магниемии - кальциемии; гипо- или гипертермия; гипертиреозидные состояния); влияние лекарственных препаратов. Важную роль в генезе аритмий играют аутоиммунные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы у беременной; имеют значение поражения центральной нервной системы вследствие внутриутробной гипоксии, родовой травмы, асфиксии новорожденного. К значимым факторам риска развития фибрилляции предсердий в неонатальном периоде относят низкую массу тела при рождении.

Ребенок с впервые выявленной аритмией в неонатальном периоде требует обязательной консультации кардиолога; в дальнейшем подлежит дополнительному обследованию в специализированном кардиологическом центре/отделении, диспансерному наблюдению в условиях поликлиники.

В детской кардиологии фибрилляцию предсердий (ФП) и трепетание предсердий (ТП) часто объединяют под названием «мерцательная аритмия», которую относят к классу суправентрикулярных тахикардий. Общие свойства этих аритмий заключаются в том, что ни синусовый, ни атриовентрикулярный узел не имеют отношения к их развитию.

Мерцательную аритмию (МА) считают весьма распространенной у плодов; к особенностям ее течения относят изменения ЧСС в значительных пределах (150-280 уд/мин.) по данным ДпЭхоКГ; выраженную нерегулярность ритма с интервалами стабилизации ЧСС (в пределах 200 уд/мин.) в результате меняющейся проводимости в атриовентрикулярном узле; постоянно рецидивирующий характер аритмии. В неонатальном периоде МА развивается у больных с ВПС, кардиомиопатиями (КМП), тяжелой анемией, пневмониями; идиопатическая МА наблюдается редко.

Фибрилляция и трепетание предсердий – это тяжелая форма НРС у новорожденных, которая может приводить к потенциально летальным гемодинамическим расстройствам. По механизму возникновения и эффективности терапии – это разные варианты тахикардии.

При фибрилляции предсердий, когда имеет место их хаотическое сокращение, на ЭКГ фиксируются частые заостренной формы волны между желудочковыми комплексами или ритмичные волны с высокой частотой (более 350 уд/мин.), а также различная продолжительность интервалов R-R.

Трепетание предсердий – это макро-re-entry тахикардия, возникающая в тканях предсердий, при которой при отсутствии лечения частота их сокращений может превышать 250-450 уд/мин. К механизму возникновения истмус-зависимого трепетания относят круг re-entry на плоскости перешейка между нижней полой веной и кольцом трехстворчатого клапана (рис. 1.5).

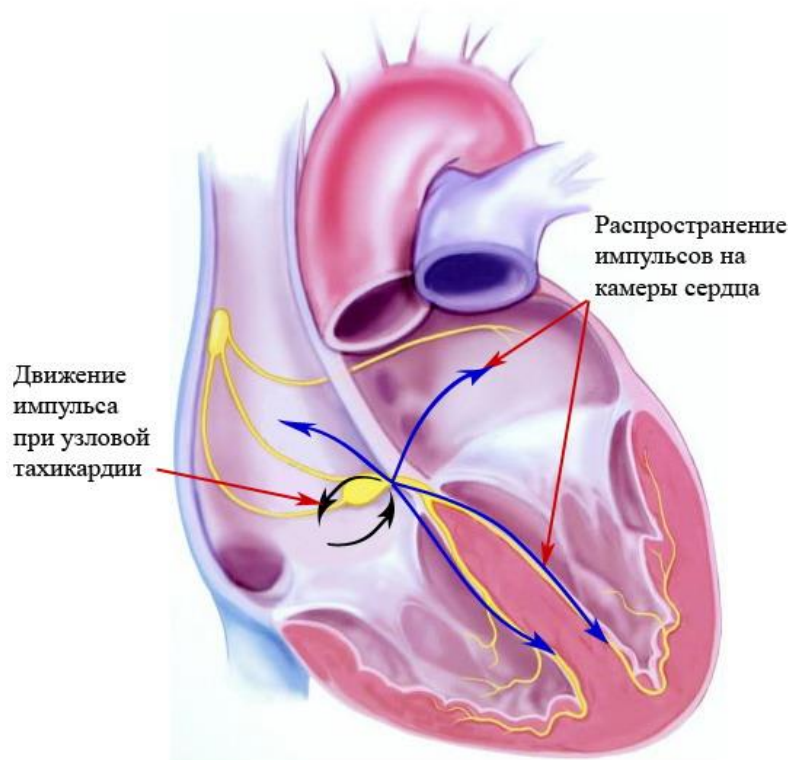


Рис. 1.5. Re-entry тахикардия.

ТП в популяции встречается довольно часто – 0,08%. До 60% взрослых больных жалуются на учащенное сердцебиение, одышку, повышенную утомляемость, боль за грудиной; со временем прогрессируют клинические признаки СН. К клиническим симптомам у детей, непосредственно связанных с НРС, относят неотложные состояния (приступы тахикардии, потерю сознания), соответствующий анамнез, объективное исследование (тахикардия > 30% от нормы, экстратон, признаки вегетативной дисфункции, диспластический статус, задержка физического развития ребенка).

При типичном приступе ТП на ЭКГ фиксируют правильный регулярный предсердный ритм, где вместо зубцов Р имеющиеся волны F с отсутствием изолинии между ними («пилообразные» волны). В случае очагового (фокусного) ТП патологические импульсы исходят из небольшого участка миокарда предсердий – «точечного источника». Прогностически неблагоприятным является многоочаговая по происхождению предсердная тахикардия, когда на ЭКГ определяют три и более морфологически различных зубца Р в одном отведении; между зубцами Р сохраняется изолиния; имеют место нерегулярные PR-, PP, RR-интервалы. Считают, что при этом имеют значение два основных процесса – возникновение предсердных фокусов возбуждения (наиболее часто в области легочных вен) и множественных волн re-entry.

По графике ЭКГ трепетание предсердий отличают от фибрилляции желудочков. При трепетании-мерцании (фибрилляции) желудочков имеет

место устойчивая re-entry тахикардия с ЧСС более 200-300 уд/мин., регистрируется регулярная синусоида (трепетание желудочков) или хаотические нерегулярные разные по форме волны на ЭКГ (фибрилляция желудочков). Как правило, трепетание переходит в фибрилляцию, гемодинамика не является эффективной; для лечения используют дефибрилляцию.

При анализе анамнестических данных делается акцент на наличие состояний, имеющих принципиально прогностическое значение для течения ТП и определения медикаментозной терапии (синкопе; внезапную сердечную смерть у родственников ребенка). Имеют значение острые нарушения гемодинамики, возникающие во время приступов тахикардии. Прогноз ухудшается при наличии органического заболевания миокарда; резидуальных состояний, остаточных явлений или осложнений после хирургической коррекции ВПС.

При стабильной гемодинамике пациентам с ТП/мерцательной аритмией назначают кордарон или дигоксин; трепетание предсердий на фоне тяжелой СН является показанием для назначения дигоксина новорожденным. Ребенку назначают быструю дигитализацию. По данным мультицентровых исследований, использование дигоксина у новорожденных с трепетанием предсердий является эффективным методом лечения, который предупреждает развитие аритмогенной КМП, дилатации полости левого предсердия.

Фибрилляция или трепетание предсердий приводит к уменьшению сердечного выброса вследствие «выпадения» предсердной систолы. Поэтому, если ТП впервые обнаружено у новорожденного ребенка или у малыша любого возраста с нестабильной гемодинамикой, применяют синхронизированную кардиоверсию (0,5-2 Дж/кг) под общей анестезией или седацией (процедура сопровождается сильным болевым синдромом). Далее в случае выявления аритмогенной кардиомиопатии, признаков СН назначают амиодарон (кордарон) с дигоксином; при одновременном использовании доза последнего уменьшается до 25-50% от средней.

При отсутствии гемодинамических расстройств с целью остановки приступов ТП можно использовать чреспищеводную электростимуляцию. При неэффективности медикаментозной терапии используют хирургические методы лечения МА: радиочастотная катетерная абляция (РЧА) аритмогенных зон предсердия с последующей имплантацией двухкамерного электрокардиостимулятора (ЭКС), имплантацию предсердного кардиовертора-дефибриллятора. РЧА проводят детям старше 5 лет, однако, при неэффективности медикаментозной терапии, развития аритмогенной кардиомиопатии, она показана пациентам любого возраста после проведения инвазивного этапа диагностики ТП – картирования предсердий.

Для профилактики рецидивов приступов тахикардии медикаментозная терапия назначается всем детям первого года жизни после зафиксированного эпизода тахикардии.

Неонатолог и детский кардиоревматолог должны исключить целый ряд заболеваний новорожденного и матери для установления генеза аритмии. Особую роль в этом аспекте имеют данные пренатальной УЗД. Полноценное обследование младенца с аритмией, кроме клинико-anamnestического исследования, включает ЭКГ покоя, ДпЭхоКГ, ХМЭКГ, а также лабораторные исследования с целью исключения врожденных структурных аномалий или воспалительных заболеваний сердца, вторичных кардиомиопатий, что становится возможным в условиях современных перинатальных центров. В случае выявления неонатальных аритмий, в том числе, трепетания предсердий, является важным и необходимым четкое слаженное сотрудничество неонатологов с кардиоревматологами профильных отделений детских больниц, областных детских кардиоцентров, с детскими кардиохирургами.

Уточнение частоты развития, спектра фетальных и перинатальных аритмий, исследования причинно-следственных взаимосвязей их формирования, возможных последствий, показаний к назначению и алгоритмов медикаментозного или хирургического лечения должно способствовать снижению показателей перинатальной и неонатальной смертности, детской инвалидности, то есть иметь не только клинический, но и социальный, и экономический эффекты.

Клиническое наблюдение № 3

Новорожденный С., 1 сутки жизни, диагноз: *Респираторный дистресс-синдром. Недоношенность 29 недель гестации.*

Из акушерского анамнеза известно, что ребенок родился на 29 неделе гестации, от III беременности, которая протекала с угрозой прерывания в 18-19 недель. Роды через естественные родовые пути. Безводный промежуток 2,5 суток. Вес при рождении 990 г. По шкале Апгар на первой минуте 4 балла, на пятой – 6 баллов. Закричал после проведения реанимационных мероприятий. Проведено экзогенное введение сурфактанта.

При *объективном осмотре* состояние новорожденного тяжелое за счет дыхательных расстройств. Артериальное давление – 50/35 мм рт ст. Обращало внимание участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры с вовлечением межреберных промежутков, мечевидного отростка, передней брюшной стенки. Кожные покровы бледные, выраженные микроциркуляторные расстройства. Симптом «белого пятна» более 3 сек. Слизистые оболочки розовые. Перкуторно над легкими легочной звук, аускультативно – дыхание жесткое, выслушиваются мелкопузырчатые хрипы. Проведено протезирование функции внешнего дыхания, FiO_2 -42%, ЧДД – 46/мин. Тоны сердца ритмичные, систолический шум во II межреберье слева от грудины. ЧСС – 146 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень +2 см ниже края реберной дуги, селезенка не увеличена. Мекония не было. Мочеиспускание регулярное, диурез 0,5 мл/кг/час.

На 3-и сутки жизни сохраняется кислородозависимость, невозможность снятия с аппарата искусственной вентиляции легких, FiO_2 – 42-45%).

Данные дополнительных методов исследования.

- Клинический анализ мочи: удельный вес – 1018, реакция – щелочная, белок, глюкоза – нет, лейкоциты – 1-2 в поле зрения.
- Сахар крови – 2,8 ммоль / л.
- Креатинин крови 0,056 ммоль/л, мочевины крови – 3,8 ммоль/л.
- Общий белок крови – 54,3 г/л.
- Рентгенография органов грудной полости: признаки респираторного дистресс-синдрома, кардиоторакальный индекс – 57%.
- ДпЭхоКГ проводилось ежедневно. При ДпЭхоКГ(первые сутки жизни) – размер ОАП по потоку в легочной артерии трудно определить за счет турбулентности потока; КДРЛЖ – 11,3 мм; соотношение аорта/левое предсердие >1,3; среднее давление в стволе легочной артерии – 44 мм рт

ст., IR в ПМА – 0,8, IR в стволе правой/левой почечных артерий 0,82-0,84; ДпЭхоКГ(третьи сутки) визуализация ОАП по потоку в легочной артерии затруднена; шунтирование через открытое овальное отверстие – лево-правое; КДРЛЖ – 12,8 мм; соотношение аорта/левое предсердие >1,4; умеренная гипертрофия стенки левого желудочка и апикальной части межжелудочковой перегородки, среднее давление в стволе легочной артерии – 40 мм рт ст., IR в ПМА - 0,83, IR=1 в стволе почечных артерий – с регистрацией феномена «диастолического обкрадывания» (рис. 1.6.), реверсный кровоток в брюшной аорте. Диагностирован гемодинамически значимый открытый артериальный проток. Рекомендована консультация кардиохирурга, повторная рентгенография органов грудной полости.

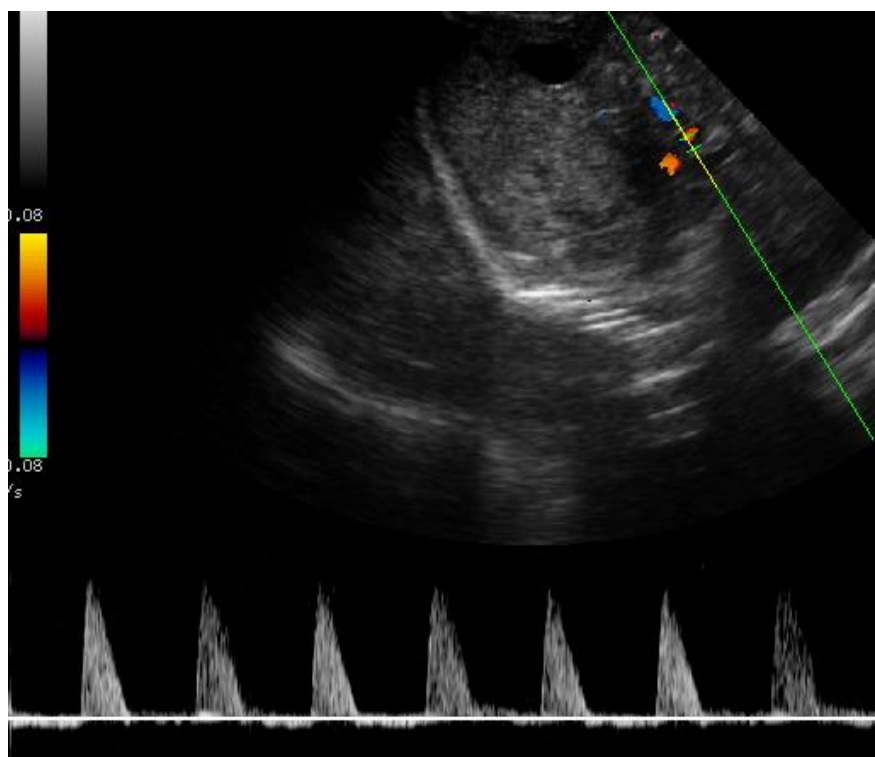


Рис. 1.6. IR=1 в стволе почечных артерий – с регистрацией феномена «диастолического обкрадывания»

На пятые сутки жизни – рентгенография органов грудной полости: усиление легочного рисунка, кардиоторакальный индекс – 60%; ДпЭхоКГ-увеличение КДРЛЖ – 13,4 мм, соотношение аорта/левое предсердие – 1,43, среднее давление в легочной артерии – 40-42 мм рт ст. сохраняется умеренная гипертрофия стенки левого желудочка и апикальной части межжелудочковой перегородки, нарушение диастолической функции левого желудочка по типу нарушенной релаксации, реверсный кровоток в брюшной аорте, IR в ПМА – 0,82, кровоток в стволе почечных артерий – с регистрацией феномена «диастолического обкрадывания» .

На 7 сутки жизни проведено хирургическое лечение – лигирование ОАП, интраоперационно – диаметр ОАП – 3,5 мм. На 10 сутки ребенок переведен в

отделение постинтенсивного наблюдения и выхаживания недоношенных новорожденных.

В данном клиническом наблюдении показан гемодинамически значимый ОАП у новорожденного ребенка, который требовал хирургической коррекции.

Литературная справка по клиническому наблюдению №3

В настоящее время существенной проблемой остаются вопросы выхаживания недоношенных детей, особенно с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. На состояние новорожденного ребенка влияет гемодинамический статус, который существенно зависит от функционирующего открытого артериального протока. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток (ГЗОАП) – длительное функционирование артериального протока у недоношенных новорожденных, наличие которого может сопровождаться значительными (регистрируемыми с помощью клинико-инструментальных методов) нарушениями центральной и региональной гемодинамики. Эхокардиографические признаки ГЗОАП у недоношенных проявляются на 2-3 дня раньше клинических. Гемодинамическая значимость открытого артериального протока обуславливает тяжелое состояние новорожденного, кислородозависимость, что требует проведения длительной искусственной вентиляции легких. Последняя в свою очередь, может быть причиной развития инфекционных осложнений и, как следствие, бронхолегочной дисплазии. Основная тенденция в терапии ГЗОАП – закрыть проток как можно раньше и, по возможности, до появления осложнений.

В связи с этим, своевременное лечение гемодинамически значимого открытого артериального протока у недоношенных в зависимости от клинического статуса и функционального состояния сердечно-сосудистой системы новорожденного имеет большое клиническое значение при выхаживании недоношенных новорожденных.

Диагностические критерии ГЗВАП подразделяются на клинические, лабораторные, рентгенологические и эхокардиографические. Клинические признаки (систолический шум (во II-III межреберье слева от грудины); усиленный сердечный толчок; скачущий пульс, увеличение разницы между систолическим и диастолическим артериальным давлением; неустойчивые показатели сатурации крови, тахикардия, гепатомегалия, нарушение усвоения энтерального питания) в течение первой недели жизни имеют низкую чувствительность.

К рентгенологическим признакам ГЗОАП относятся: усиление сосудистого рисунка; подчеркнутость междолевой плевры; увеличение левых отделов сердца и кардиторакального индекса более 60%. Стандартом стартовой диагностики ГЗОАП считается проведение эхокардиографии в первые 48 часов жизни всем новорожденным из группы риска: новорожденные с гестационным

возрастом (ГВ) <30 недель, новорожденные с гестационным возрастом 31-34 недель, если им проводится искусственная вентиляция легких (ИВЛ), вводился сурфактант, легочное кровотечение, которое развилось в первые 48 часов жизни. Повторное исследование следует проводить через 24 часа, но не позднее, чем через 48 часов, а также в случае если ребенок нуждается в жестких параметрах ИВЛ, невозможность снять с ИВЛ, отмечается смешанный/метаболический ацидоз, признаки инфекционного токсикоза, выслушивается систолический шум, который в динамике нарастает и получения инструментальных показателей при эхокардиографии.

Основные эхокардиографические критерии гемодинамической значимости ОАП:

- диаметр артериального протока более 1,5 мм у новорожденных с весом <1500 г или более 1,4 мм/кг у новорожденных с весом ≥ 1500 г;
- лево-правый шунт крови по протоку;
- ретроградный кровоток в постдуктальной аорте, что составляет $\geq 50\%$ антеградного кровотока.

Дополнительные критерии гемодинамической значимости ОАП:

- отношение размера левого предсердия к корню аорты (LA/Ao) $\geq 1,4$;
- диастолическая скорость кровотока в легочной артерии $\geq 0,2$ м/с;
- отношение сердечного выброса левого желудочка к кровотоку в верхней полой вене (LVO/SVC) ≥ 4 ;
- отношение конечного диастолического размера левого желудочка к корню аорты (LV/Ao) $\geq 2,1$;
- увеличение линейного размера левого желудочка на 10% и более от первоначального размера с гипертрофией стенки и межжелудочковой перегородки;
- нарушение диастолической функции левого желудочка по типу замедленной релаксации;
- индекс сосудистой резистентности (IR) в передней/средней мозговой артерии $\geq 0,8$;
- наличие антеградного (реверсного) кровотока в почечной и/или мезентериальной артериях (IR=1,0) – наличие диастолического «обкрадывания», реверсный кровоток в брюшной аорте.

Открытый артериальный проток можно считать гемодинамически значимым, если есть все основные критерии и один из дополнительных.

К клинико-лабораторным критериям относятся: снижение системного артериального давления: систолического менее 55 мм рт. ст., диастолического менее 38 мм рт. ст.; а также если это сопровождается уменьшением темпа почасового диуреза менее 1 мл/кг/ч, и повышением уровня мочевины >10 ммоль/л, креатинина >140 мкмоль/л, что по мнению И.О. Аникина, В.И. Снисарь (2012) является основанием для абсолютных показаний оперативного лечения ОАП.

Однако, существуют некоторые сложности постановки диагноза ГЗОАП у пациентов, которые находятся на искусственной вентиляции легких с фракцией O_2 во вдыхаемом воздухе более 40%, и у которых стандартный алгоритм диагностики ГЗОАП (описанный выше) является недостаточно информативным. ОАП может своевременно не диагностироваться, что приводит к развитию осложнений. При проведении ДэхоКГ новорожденным, которым проводится протезирование функции дыхания с FiO_2 40% и более, возможно получение ложно-отрицательного результата за счет временного функционального закрытия открытого артериального протока – спазм сосуда вследствие повышения уровня кислорода в крови (отсутствие визуализации потока ОАП в стволе легочной артерии в режиме цветной импульсно-волновой доплерометрии), а также возможно, отсутствие реверса потока в передней мозговой артерии и/или средней мозговой артериях. Таким образом, наличие клинических, лабораторных, рентгенологических признаков и инструментальных критериев ГЗОАП при отсутствии типичной доплерехокардиографической картины, не исключает наличие гемодинамически значимого протока, что требует проведения хирургического лечения в оптимальные сроки с целью уменьшения риска развития осложнений.

Критерии клинической и инструментальной диагностики гемодинамически значимого открытого артериального протока необходимо внедрить в план обследования недоношенных новорожденных с весом менее 1500 грамм. Частота ГЗОАП обратнопропорциональна сроку гестации, чаще встречается у недоношенных с экстремальнонизкой массой тела. Морфологические изменения камер сердца и клиническое ухудшение состояния новорожденного свидетельствует о необходимости решения вопроса о хирургической коррекции ГЗОАП.

Клиническое наблюдение № 4

Новорожденная Л. от 10 беременности, протекавшей на фоне гипертонической болезни 2 ст., сердечной недостаточности 1 ст., дисциркуляторной энцефалопатии с ликворно-венозной гипертензией и миопии у матери.

Особенности *течения беременности*: развитие в сроке гестации 26 недель угрозы преждевременных родов – по данным УЗД у плода были отмечены проявления фетопатии.

Роды через естественные родовые пути в сроке гестации 40 недель, с оценкой по шкале Апгар 5-6-7 баллов с массой тела при рождении 3300 г, ростом 52 см, окружность головы 35 см, окружность грудной клетки 36 см. Имел место дистресс плода во 2 периоде родов, дистация плечиков, обвитие пуповины вокруг шеи.

Реанимационные мероприятия в родильном зале проведены в полном объеме, включая санацию верхних дыхательных путей, свободный поток O₂ 5 л/мин в течение 3 мин. После проведения первичной реанимации состояние ребенка стабилизировано, новорожденная выложена на грудь матери. Через 1 час 30 минут в связи с ухудшением состояния (нарастание кардиореспираторной недостаточности, микроциркуляторных, метаболических нарушений) ребенок был переведен в отделение интенсивной терапии. На момент перевода – цвет кожных покровов бледный, единичные петехии на коже лица, в подмышечной и паховых областях. Учитывая наличие респираторной недостаточности, ребенку было проведено протезирование функции внешнего дыхания, при исследовании КЩС выявлен декомпенсированный метаболический ацидоз, проведена адекватная медикаментозная коррекция. В анализе крови клиническом – анемия.

В дальнейшем отмечалось нарастание миокардиальной и кардиореспираторной недостаточности с выраженными микроциркуляторными нарушениями, развитием отека, признаками угнетения ЦНС.

Ребенок переводится на ИВЛ аппаратом Aveo в режиме TCPL/AC. Наличие артериальной гипотензии, снижения диуреза и фракции выброса левого желудочка обусловило необходимость инотропной поддержки (добутамин 10 мкг/кг/мин, дофамин 5 мкг/кг/мин).

Проводился дифференциальный диагноз между врожденным пороком сердца, гипертрофической кардиомиопатией, врожденным кардитом, гепатитом, обусловленными специфическими врожденными инфекциями.

При ультразвуковом исследовании сердца выявлено широкое открытое овальное окно (в динамике дифференцировать со вторичным ДМПП), ОАП;

имели место проявления легочной гипертензии 2-3ст., множественные АХЛЖ. Описана гипертрофия апикальной части межжелудочковой перегородке (до 10,8 мм), асинергия сокращений миокарда, *в динамике наблюдения предусматривалось исключение врожденной гипертрофической кардиомиопатии.*

При нейросонографии выявлены эхопризнаки отека головного мозга, преимущественно перивентрикулярных зон; ишемия таламусов; гипорезистентный мозговой кровоток. При эхоскопии органов брюшной полости – диффузные изменения паренхимы печени, увеличение линейных размеров печени, небольшое количество свободной жидкости в брюшной полости. Нельзя исключить кровоизлияние в правый надпочечник.

Несмотря на проводимую терапию, у ребенка развились проявления кардиогенного шока, преренальной почечной недостаточности, тромбгеморрагический синдром (кровотечение из мест инъекций, геморрагическая сыпь на коже лица, паховых и подмышечных областях, развилось желудочное кровотечение). С целью повышения коагуляционного потенциала проведена трансфузия свежзамороженной плазмы, коррекция анемии. Тяжесть состояния нарастала, развилась полиорганная недостаточность (прогрессирующая артериальная гипотензия, нарастание отечного синдрома, острой почечной недостаточности, печеночной недостаточности, тромбгеморрагического синдрома). Проводилась посиндромная терапия, однако на 2 сутки констатирована биологическая смерть.

Диагноз клинический: *врожденная гипертрофическая кардиомиопатия.*

Диагноз патологоанатомический: *первичная гипертрофическая кардиомиопатия, субаортальный гипертрофический стеноз с невыраженной обструкцией выводного тракта левого желудочка. Острая почечная недостаточность, печеночная недостаточность, геморрагический синдром (геморрагические инфаркты в почках, кровоизлияние в правый надпочечник). Отек головного мозга, отек легких.*

Причина смерти: *острое нарушение гемодинамики (остановка сердца), синдром полиорганной недостаточности.*

Особенностью данного случая явилось прогрессивное течение заболевания с развитием кардиогенного шока и ранним летальным исходом у ребенка от 10-й неблагоприятно протекавшей беременности у матери с экстрагенитальной патологией, 4-х осложненных родов в СГ 40 недель; наличие неимунной водянки плода, прогрессирующей миокардиальной, почечной недостаточности с быстрым развитием синдрома полиорганной недостаточности после рождения на фоне проводимой адекватной посиндромной терапии.

Диагностический процесс значительно затруднял тот факт, что группа врожденных гипертрофических кардиомиопатий крайне гетерогенна по своему происхождению, инструментальная (ультразвуковая) диагностика информативна после 4-8 дня жизни у значительной части детей; для

верификации диагноза требуется молекулярно-генетическая диагностика. Прогноз в подавляющем большинстве случаев неблагоприятен.

Все вышеизложенное подтверждает целесообразность обследования родителей на предмет исключения генетической патологии при планировании последующих беременностей.

Литературная справка по клиническому наблюдению №4

По данным литературы, основными признаками первичной кардиомиопатии являются увеличение размеров сердца и нарастающая сердечная недостаточность без морфологических признаков активного воспаления. Первичные КМП описаны в неонатальном периоде. Многопричинность отражает сложность патогенеза заболевания и, вероятно, сочетанное действие многих факторов играет существенную роль в его развитии. В настоящее время имеется основание считать идиопатическую КМП (среди которой выделяют генетическую и экологическую) патологией мышечной ткани сердца, возникающей вследствие дисфункции митохондрий кардиомиоцитов.

Множество заболеваний, первично поражающих миокард, объединено общим названием «кардиомиопатия» (КМП). Патология миокарда чрезвычайно вариабельна как в своем морфологическом проявлении, так и клинически. Пренатальная диагностика КМП сложна, так как основывается на субъективной оценке состояния миокарда левого желудочка и требует обязательного динамического наблюдения.

В основе клинических проявлений первичной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) часто лежит выраженная диастолическая дисфункция гипертрофированного сердца с последующей его обструкцией и стенозом. Гипертрофическая кардиомиопатия у новорожденных проявляется клинически в раннем неонатальном периоде у 55%, возрасте от 8 дней до 4 месяцев – у 31%. У 29% новорожденных гипертрофия миокарда слабо выражена и ГКМП протекает бессимптомно. Клинические признаки гипертрофической кардиомиопатии следующие: наиболее часто встречаются симптомы сердечной недостаточности (59%), шум над областью сердца (30%), цианоз (75%). Она также может проявляться нарушениями ритма сердца. Новорожденные с ГКМП часто рождаются в асфиксии, которая прогрессивно нарастает. С первых дней жизни отмечаются приступы пароксизмальной тахикардии, выслушивается систолический шум. Затем у ребенка нарастает вялость, гипотония, цианоз, появляется приглушение тонов сердца, диагноз уточняется с помощью ЭКГ и ультразвукового исследования сердца, как правило, между 2-м и 7-м днями жизни ребенка.

Кроме идиопатической гипертрофической кардиомиопатии, описаны и другие формы, по внешним признакам имеющие между собой много общего.

Описана так называемая постгипоксическая гипертрофическая кардиомиопатия, возникающая у новорожденных, перенесших фетальный дисстресс. После рождения у таких детей эхокардиографически определяется нарушение систолической и диастолической функций левого желудочка без гипертрофии стенок. Эта патология возникает между 2-м и 7-м днями жизни ребенка. Сначала гипертрофия миокарда появляется в межжелудочковой перегородке, затем она распространяется на миокард задней стенки левого желудочка и впоследствии захватывает миокард обоих желудочков. Инволюция ее наблюдается в период между 1-ми 5-м месяцами жизни. Прогноз этой формы кардиомиопатии хороший.

Одна из форм гипертрофической кардиомиопатии развивается в случаях длительного лечения глюкокортикостероидами, в частности дексаметазоном матери.

Описаны КМП, развившиеся вследствие дисфункции митохондрий кардиомиоцитов, при которых нарушения могут относиться к метаболизму карнитина С, фермента бета-окисления жирных кислот, к системе пируватдегидрогеназного комплекса и цикла лимонной кислоты, к ферментам дыхательной цепи или дефицита фермента в одном или нескольких компонентах клетки.

Имеются данные о вирусном генезе КМП как о причине появления митохондриальной недостаточности, возбудителями считаются вирусы Коксаки, ЕСНО, герпеса, гриппа. К вторичным кардиомиопатиям относят транзиторную постгипоксическую ишемию миокарда новорожденных, фиброэластоз эндомиокарда, болезнь Помпе, диабетическую кардиомиопатию, кокаиновую кардиомиопатию новорожденных, кардиомиопатию при гипо- и гипертиреозидизме.

При этом истинная этиология КМП не всегда устанавливается. По данным наиболее крупного регистра КМП у детей США и Канады среди группы, в которой причина КМП была установлена, в 29,1% был диагностирован миокардит, в 24,2% – семейная изолированная КМП, в 22,2% – нейромышечные заболевания, в 15,4% – врожденные нарушения метаболизма и в 8,8% – различные генетические синдромы.

Причинами метаболических КМП вследствие генетической патологии являются врожденные нарушения обмена веществ или нарушения функции органелл клетки. Нарушения метаболизма жирных кислот являются наиболее частой причиной развития метаболических КМП. По данным педиатрического регистра при гипертрофических КМП в 20% случаев выявлены нарушения транспорта карнитина или дефекты окисления жирных кислот, нарушения окислительного фосфорилирования. При дилатационных КМП дефекты транспорта карнитина/нарушения окислительного фосфорилирования жирных кислот встречаются в 40%. Наследственные дефекты обмена жирных кислот являются причиной не менее 5% случаев внезапной детской смерти.

Нарушения метаболизма жирных кислот могут возникать вследствие дефицита карнитина, нарушения транспорта карнитина при недостаточности ферментов, обеспечивающих перенос соединений карнитина, а также при дефектах окислации жирных кислот.

Первичный системный дефицит карнитина обусловлен мутацией гена *SLC22A5*, локализованного на длинном плече 5-й хромосомы (5q319), продуктом которого является белок, переносящий карнитин (OCTN₂). Признаки сердечной недостаточности (СН) проявляются рано и быстро прогрессируют: нарастает тахикардия, одышка, гепатомегалия, выслушиваются застойные хрипы в легких, возникают отеки, возможно, развитие асцита, накопление жидкости в перикарде и плевральных полостях. Тромбоэмболические осложнения возникают у 20-25%. Симптомы СН могут маскировать мышечную гипотонию. Традиционное лечение СН малоэффективно. Часто возникают нарушения сердечного ритма, предсердные или желудочковые аритмии, в 10 – 20% случаев возникает выраженная транзиторная брадикардия, вплоть до асистолии, что может привести к внезапной смерти ребенка. Данная патология очень часто приводит к драматическим последствиям, часто с развитием летального исхода.

К лабораторным признакам системного дефицита карнитина относят низкий уровень карнитина в тканях (печени, мышцах); приступы гипогликемии, не сопровождающиеся кетозом; повышение активности трансаминаз, уровня аммиака в крови; гипохромная анемия. Уровень свободного карнитина в крови обычно резко снижен. При исследовании методом тандемной масс-спектрометрии содержание свободного карнитина (C₀) < 10 мкмоль/л, суммарных ацилкарнитинов < 5 мкмоль/л. В лейкоцитах, фибробластах и клетках других тканей снижен захват карнитина (около 3% от нормы).

Манифестация ГКМП у новорожденных может происходить также при *дефиците карнитинпальмитоилтрансферазы I или II*. Наследование аутосомно-рецессивное, вызывается мутациями в гене карнитинпальмитоилтрансферазы; неонатальная форма заболевания всегда летальна.

Неонатальная (летальная) форма характеризуется манифестацией с первых дней жизни, прогрессирующим течением, очень тяжелым состоянием детей и плохим прогнозом. Заболевание проявляется полиорганным поражением. У новорожденных развиваются гипотермия, летаргия, судороги, гипотония, гиперрефлексия, почечная недостаточность, гепатомегалия (макроевезикулярный стеатоз), выявляют поликистоз почек, дисплазию почечной паренхимы, гидронефроз, тубулярные расстройства (проксимальный и дистальный канальцевый ацидоз), грубые изменения ЦНС (вентрикуломегалия, кальцификаты, дисплазия мозолистого тела, полимикрогирии, кисты паравентрикулярные и базальных ядер).

Поражение сердца проявляется с рождения в виде гипертрофии левого желудочка или бивентрикулярной гипертрофии, реже возможно развитие кардиомегалии с низкой сократительной способностью сердца. В большинстве случаев регистрируются нарушения ритма сердца, возникновение желудочковой тахикардии часто является причиной внезапной смерти. Заболевание верифицируется выраженным снижением активности (менее 10% от нормы) карнитинпальмитоилтрансферазы II в большинстве тканей, отсутствием белка СРТ II. При морфологическом исследовании обнаруживается накопление липидов в ткани печени, почек, скелетных мышц, легких, надпочечников и др.

Дефицит карнитинацилкарнитинтрансферазы — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, приводящее к нарушению утилизации длинноцепочечных жирных кислот. Выделяют две формы заболевания: неонатальная и инфантильная. Неонатальная форма характеризуется высокой летальностью вследствие сердечно-легочной недостаточности. Основные проявления: нарушение общего состояния и психомоторного развития, расстройства дыхания, изменения со стороны ЦНС в виде мышечной слабости, судорог, возможно развитие комы на фоне голодания, гепатомегалия с нарушением функции печени.

Поражение сердца встречается чаще по типу врожденной КМП, характерно снижение систолической функции, возможны нарушения ритма: брадикардия, атриовентрикулярная блокада, желудочковая экстрасистолия, тахикардия. На ЭКГ — признаки гипертрофии левого желудочка. У новорожденных описаны случаи внезапной смерти вследствие апноэ, кардиореспираторного ареста.

Дефекты окисления жирных кислот. Неонатальная форма характеризуется ранней манифестацией, в течение первых дней жизни, с развитием КМП и ранней смерти. Поражение сердца по типу гипертрофической КМП в сочетании со сниженной контрактильной способностью, часто возникают жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма. Во время гипогликемической комы возможно развитие асистолии и внезапной смерти. Клиническая картина варьирует от бессимптомной до молниеносной. Приступы протекают тяжело и могут заканчиваться летально, в 5% случаев смерть детей происходит в первые дни жизни, около 20% пациентов умирает до установления диагноза.

Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной углеродной цепи является в 1–3% причиной внезапной смерти у детей раннего возраста.

Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с короткой длиной углеродной цепи. Возникает в результате мутации гена короткой цепи ацил-КоА-дегидрогеназы, наследование аутосомно-рецессивное.

Генерализованная форма может проявиться у новорожденных или детей первого года жизни, течение неблагоприятное, возможен летальный исход.

Характерны судороги, задержка развития, микроцефалия, повторные приступы рвоты, прогрессирующая мышечная слабость, вялость, сонливость. Поражение сердца характеризуется дилатационной КМП, осложненной тяжелой СН.

Множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназ описан как глутаровая ацидурия 2-го типа, наследование аутосомно-рецессивное. Выделяют несколько клинических форм: неонатальную форму с врожденными аномалиями (летальную), неонатальную форму без врожденных аномалий, позднюю форму.

Метаболические проявления включают тяжелый метаболический ацидоз, гипогликемию, гипераммониемию. Для подтверждения диагноза осуществляется исследование электронно-транспортного флавопротеина или активности флавопротеин-содержащих ацил-КоА-дегидрогеназ в фибробластах, биоптатах мышцы или печени.

Алгоритм диагностики метаболических КМП на фоне нарушений обмена карнитина и митохондриальной оксидации жирных кислот базируется на сочетании характерных клинических кардиальных и экстракардиальных симптомов и лабораторных данных.

Экстракардиальными критериями диагностики метаболических КМП, возникающих на фоне нарушений обмена жирных кислот, являются ранний дебют заболевания, полиорганность поражения.

Кардиальными критериями диагностики метаболических КМП являются:

- 1) дилатация полостей сердца, снижение сократительной способности миокарда;
- 2) симметричная гипертрофия миокарда;
- 3) сочетание гипертрофии и дилатации миокарда;
- 4) рефрактерность стандартной терапии СН;
- 5) нарушения сердечного ритма (желудочковая тахикардия), нарушения проведения (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярные блокады);
- 6) гигантские Т-зубцы на электрокардиограмме;
- 7) случаи внезапной сердечной смерти в семье (аритмогенной).

Лабораторными критериями, позволяющими предположить нарушение обмена жирных кислот как причины развития КМП, являются гипогликемия без кетоза; метаболический ацидоз; гиперлактат- и гиперпируватемия; повышение креатинфосфокиназы; увеличение активности трансаминаз печени.

Для верификации всех вышеуказанных диагнозов требуется молекулярно-генетическая диагностика, прогноз в подавляющем большинстве случаев неблагоприятен.

В настоящее время для ранней диагностики врожденных нарушений обмена жирных кислот применяют неонатальный скрининг новорожденных, позволяющий с помощью масс-спектрометрии выявлять нарушения ацилкарнитинового и аминокислотного профиля. Однако даже негативный

результат этого теста не исключает возможность их возникновения в последующей жизни.

Особенностью метаболических КМП, связанных с нарушением клеточной энергетики, является острое возникновение СН, вызванной метаболической декомпенсацией на фоне энергетического стресса. Возникновение таких ситуаций затрудняет диагностику и нередко является причиной диагностических ошибок. Так, в этих случаях нередко диагностируют миокардит. Необходимо повторное проведение лабораторных исследований на фоне ситуаций, ассоциированных с повышенными требованиями к метаболическим процессам, что позволит выявить скрытые метаболические дефекты обмена карнитина и органических жирных кислот.

Ранняя диагностика метаболических КМП дает возможность своевременно к традиционной терапии СН добавить специфическое лечение, направленное на коррекцию метаболических нарушений, что позволяет оптимизировать коррекцию симптомов СН и добиться определенного регресса изменений в сердце. Однако манифестация ГКМП в раннем неонатальном периоде является прогностически неблагоприятным фактором, предиктором молниеносного течения и летального исхода.

Данная версия заслуживает внимания при рассмотрении возможных причин смерти ребёнка.

Клиническое наблюдение № 5

Девочка П., 3 лет, поступила в кардиологическое отделение КУОЗ «Областная детская клиническая больница» с жалобами на беспокойный сон на протяжении последних 6 месяцев. Из анамнеза известно, что изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде систолического шума, атриомегалии по данным ДпЭхоКГ, были впервые выявлены при профилактическом осмотре за год до госпитализации. От углубленного обследования в кардиоцентре родители отказались. Ребенок находился дома, лечения не получал и была госпитализирована в многопрофильный стационар в связи с ухудшением состояния.

Анамнез жизни: девочка от 3-й беременности, протекавшей без осложнений; 1-я и 2-я беременности у матери в сроках 4 и 16 недель соответственно закончились самопроизвольными абортами. Роды 1-ые в сроке 40 недель. Масса при рождении 3650 гр, рост 54 см, оценка по шкале Апгар – 7-8 баллов. На грудном вскармливании до 5 месяцев. Росла и развивалась соответственно возрасту. Привита по календарю. Аллергоанамнез не отягощен. Перенесла инфекционный мононуклеоз, ОРВИ – 2-3 раза в год. Со слов родителей, наследственность не отягощена.

При объективном осмотре: состояние ребенка по заболеванию тяжелое, самочувствие страдает мало. ЧСС=104 уд. в мин. ЧД=24 в мин. АД 90/60 мм рт.ст. , SatO₂=98%. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, умеренный периоральный цианоз. Выраженная пульсация сосудов шеи. Перкуторно над легкими легочной звук. Аускультативно дыхание жесткое. Верхушечный толчок – в V межреберье, усилен, разлитой. Границы относительной сердечной тупости: правая – по правому краю грудины, верхняя – II межреберье, левая – на 1 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Тоны сердца громкие, ритм галопа, короткий систолический шум с опт. в области верхушки. Живот мягкий, безболезненный. Печень до +4,0 см, селезенка - до +2,0 см ниже края реберной дуги. Периферических отеков нет.

Данные дополнительных методов исследования.

- Клинический анализ крови: Hb –124 г/л, эр. – $4,1 \times 10^{12}$ /л, ЦП-0,9, лейкоц. – $5,4 \times 10^9$ /л, эоз. –1%, п/я –1%, с/я –65%, лимф. –27%, мон. –6%, СОЭ – 3 мм/ч.
- Острофазовые показатели: гаптоглобин – 1,15 г/л (N – 0,7-1,4); СРБ – отр.
- Протеинограмма: общий белок – 96,2 г/л (N= 65/85 г/л), альбумины – 71,9%, глобулины α_1 – 3,1%, α_2 – 6,3%; β –10,9 %; γ –7,8 %.

- Биохимическое исследование крови: АЛТ – 0,12 (N=0,06-0,14 ммоль/ч.л), АСТ – 0,1 (N=0,06-0,14 ммоль/ч.л), холестерин – 3,1 (норма 3,15-6,29), щелочная фосфатаза 3600 (норма 1200-6300), билирубин общий - 15,4 мкмоль/л.
- Коагулограмма: фибриноген В – ++, фибриноген – 200,0 г/л, тромботест – 5 ст., время рекальцификации 3 мин; ПТИ 80% .
- Исследование на вирус простого герпеса I, II, VI типы, вирус Эбштейна-Барра, ЦМВ, а так же на хламидиоз, микоплазмоз, уреоплазмоз, токсоплазмоз, гельминты – отрицательные.
- Тропонин I – 0,14 нг/мл (N-до 0,09), ЛДГ - 608 ед/л (N-480), креатинфосфокиназа (МВ фракция) - 41,9 ед\л (N-до 25 ед\л).
- Иммунологическое исследование: IgG – 10,6 (N-9,2 г\л), IgM – 1,20 (N-0,56 г\л), IgA – 1,44(N-0,93 г\л) , Т-лимфоциты-хелперы - 37% (30-40%), Т-лимфоциты-супрессоры – 19% (25-32%); комплемент – 49% (40-80%).
- ЭКГ- ритм синусовый, вольтаж в норме, ЭОС отклонена вправо. Резкая дилатация предсердий (высокие P I, II), дилатация правого желудочка (высокие RvIII, vI, V2); выраженные нарушения процессов реполяризации миокарда (T II, AVF, V₄₋₆ – отр.) (рис. 1.7.).

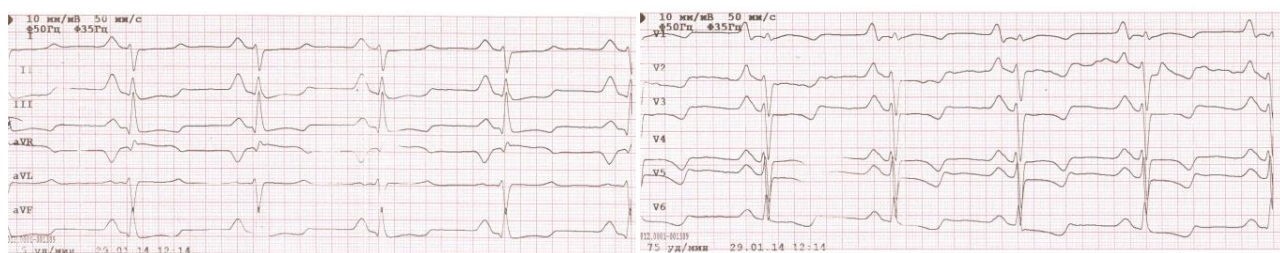


Рис. 1.7. ЭКГ пациентки П., 3 года:

- ДпЭхоКГ: ДдЛЖ –30,6 мл; ДсЛЖ –19,9 мл; ТзсЛЖ –6,5 мм; Тмжп – 7,4 мм; Дпж – 23,6 мм; объем ЛЖ в диастолу– 36,8 мл; объем ЛЖ в систолу – 12,6 мл; выраженная дилатация предсердий (Длп – 33,4 мм; Дпп – 41,2 мм); УО – 24,0 мл; диаметр восходящей Ао – 15,6 мм; среднее давление в нисходящей Ао – 3,8 мм рт.ст., ФВ – 66%;р МК – 5,9 мм рт.ст.; р ЛА – 2,4 мм рт.ст.; среднее давление в стволе ЛА – 28 мм рт.ст., трикуспидальная регургитация – I ст.; митральная регургитация – I ст.. Е\А – 4:1 (ЛЖ), 3,7:1 (ПЖ) – данные в пользу нарушения диастолической функции желудочков по рестриктивному типу (рис.1.8.).
- Холтеровское мониторирование ЭКГ: нарушений ритма не зарегистрировано. ЦИ-1,25 (в пределах нормы).
- Рентгенограмма ОГК: КТИ=62,8%
- УЗИ органов брюшной полости: увеличение линейных размеров правой доли печени, дилатация печеночных вен.
- Консультация генетика: данных в пользу манифестации наследственных болезней обмена не выявлено.

- Консультация фтизиатра (с учетом указаний в анамнезе на имевший место выпот в полости перикарда в области ПП и ПЖ, а также данных в пользу туб. инфицирования): диагноз: туб. инфицирование, рекомендовано проведение курса профилактического противотуберкулезного лечения.



Рис. 1.8. Данные доплерэхокардиографического исследования пациентки П., 3 года.

На основании данных анамнеза, клиники и вышеуказанных исследований был установлен диагноз: *рестриктивная кардиомиопатия, СН IIБ*. Учитывая наличие туб.инфицирования, исключалась вероятность перенесенного ребенком адгезивного перикардита, предшествовавшего развитию рестриктивной КМП. Последний по данным ЯМРТ исключен.

Пациентке назначено лечение: режим постельный, диета с ограничением поваренной соли, жидкости; диуретики (верошпирон), тиотриазолин, кудесан, смарт-омега, гексавит, профилактическое противотуберкулезное лечение (изониазид), кальция глюконат. На фоне проводимой терапии состояние ребенка несколько улучшилось, уменьшилась тахикардия, сократились размеры печени, несколько уменьшились проявления атриомегалии по данным ЭКГ.

В последующем ребенок наблюдался в кардиоцентре ОДКБ с интервалом 1 раз в 3-4 месяца, самочувствие пациентки оставалось стабильным, однако постепенно нарастали проявления недостаточности кровообращения и легочной гипертензии (тахикардия, одышка в покое, усиливающаяся при физической нагрузке, акцент II тона в проекции клапана легочной артерии, появился «малиновый румянец» щек, гепатоспленомегалия), изменения на ЭКГ без существенной динамики, по данным ДиЭхоКГ нарастала дилатация предсердий (Длп 30,8x52,4 мм; Дпп 51,2x51,4 мм). Последнее обусловило увеличение дозы верошпирона, назначение β-адреноблокаторов (карведилол 0,3 мг/кг), аспекарда для профилактики тромбэмболических осложнений, повторных курсов кардиометаболической терапии.

После перенесенного ОРВИ, состояние значительно ухудшилось; ЧСС=100 уд. в мин., тахипноэ до 30 в мин. АД 80/55 мм рт.ст., SatO₂=98%. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, выражен «румянец» щек, периоральный цианоз, пульсация сосудов шеи. Перкуторно над легкими легочной звук, аускультативно дыхание жесткое, мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах с обеих сторон. Верхушечный толчок – в V межреберье, усилен, разлитой. Границы относительной сердечной тупости: правая – по правому краю грудины, верхняя – во II межреберье, левая – по передней подмышечной линии. Тоны сердца напряжены, выражен акцент II над легочной артерией, систолический шум с опт. в области верхушки. Живот мягкий, увеличен в размерах за счет асцита. Печень до +5,5 см, селезенка – до +1,5 см ниже края реберной дуги. Периферических отеков нет.

При обследовании:

ЭКГ: ритм синусовый, ЭОС отклонена вправо. Резкая дилатация предсердий (PI, II, V₁₋₂), гипертрофия стенок левого желудочка (QRSV₂, V₄ по типу rS («взрослый» тип ЭКГ), RV₆ – высокий). Косвенные признаки гипертрофии ПЖ. Выраженные нарушения процессов реполяризации миокарда (T II, AVF, V₄₋₆ – отр.).

ДпЭхоКГ: КДДлж = 29,6 мм, КДСлж = 18,5 мм, Тмжп = 7,5 мм, Тзслж = 6,9 мм, объем ЛЖ в диастолу = 34 мл, объем ЛЖ в систолу = 10,5 мл, УО = 23,5 мл, ФВлж = 69%; давление на клапанах ЛА = 4,5 мм рт.ст., давление на клапанах Ао = 2,7 мм рт.ст., давление в нисходящей Ао=3,9 мм рт.ст., давление наМК=2,1 мм рт.ст.; митральная регургитация I ст.; диаметр ЛП=36x55 мм; диаметрПП= 58x61 мм; диаметрПЖ=25 мм. Нарушение диастолической функции желудочков по рестриктивному типу. Трикуспидальная регургитация 2-3 ст, среднее давление в ЛА 40-45 мм рт.ст; расширение печеночных вен до – 15 мм, нижней полой вены – 18 мм, на вдохе коллабирование нижней полой вены до 50%(снижено).

УЗИ органов брюшной полости: увеличение линейных размеров печени до +7,3 см (правая доля), до +0,7 см (левая доля), резкая дилатация печеночных вен (как признак недостаточности кровообращения). Асцит до 400,0 мл, в динамике – регрессирование на фоне проводимой терапии.

Рентгенография органов грудной клетки: легочные поля удовлетворительной прозрачности, легочный рисунок усилен, обогащен. Синусы свободны. Сердце треугольной формы, КТИ=75 % (кардиомегалия).

Ребенок получал лечение: постельный режим, ограничение соли и жидкости. Антибактериальные и противогрибковые препараты, фуросемид, верошпирон, каптоприл, карведилол, кардиомагнил, аспаркам, гроприназин. Проявления ОРВИ регрессировали, однако состояние девочки оставалось очень тяжелым за счет проявлений сердечной недостаточности. Имела место быстрая утомляемость, одышка при минимальной физической нагрузке; кожные покровы с землистым оттенком; расширение границ относительной сердечной тупости влево; пульс на обеих лучевых и бедренной артериях сниженного

наполнения; увеличение печени на 5,0 см ниже края реберной дуги. Пациентка поставлена в «лист ожидания» на трансплантацию сердца.

Однако, на фоне нарастающей СН, рефрактерность к терапии, пациентка умерла.

Патоморфологическое заключение: обнаружены морфологические признаки кардиомиопатии (сердце: кардиомиоциты неравномерно гипертрофированы, с признаками функционального напряжения, очагово обнаруживается хаотичное расположение мышечных волокон, нерезко выраженный мелкоочаговый кардиосклероз, эндокард незначительно утолщен за счет новообразования соединительной ткани преимущественно в левых отделах). Основное заболевание осложнилось выраженным ДВС-синдром, острым желудочно-кишечным кровотечением и острой постгемморагической анемией. Полиорганный недостаток выступил как непосредственная причина смерти ребенка.

Литературная справка по клиническому наблюдению №5

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) - редкое заболевание миокарда, характеризующееся нарушением эластических свойств эндомиокарда, в результате которого резко снижается растяжимость ригидных стенок сердца; последнее приводит к нарушению нормального диастолического наполнения его полостей. При этом объемы полостей и толщина стенок желудочков существенно не изменены. В основе заболевания лежит распространенный интерстициальный фиброз эндокарда и субэндокардиальных слоев миокарда («эндомиокардиальный фиброз»).

Эпидемиология: заболевание встречается в различных возрастных группах, как среди взрослых, так и среди детей (от 4 до 63 лет). Чаще болеют дети, подростки и молодые мужчины, у которых заболевание начинается раньше и протекает тяжелее. На долю РКМП приходится 5% всех вариантов кардиомиопатий. Возможны семейные случаи заболевания.

Классификация РКМП: из выделенных в классификации 1995 г. двух форм РКМП, первая, первично миокардиальная, протекает с изолированным поражением миокарда (аналогично таковым при дилатационной кардиомиопатии); вторая, эндомиокардиальная, характеризуется утолщением эндокарда и инфильтративными, некротическими и фиброзными изменениями в мышце сердца.

При эндомиокардиальной форме и выявлении эозинофильной инфильтрации миокарда заболевание расценивают как фибропластический эндокардит Лёффлера. В случае отсутствия эозинофильной инфильтрации миокарда говорят об эндомиокардиальном фиброзе Дэвиса. Существует точка зрения, что эозинофильный эндокардит и эндомиокардиальный фиброз - стадии

одного и того же заболевания, встречающегося главным образом в тропических странах Южной Африки и Латинской Америки.

В то же время, первичная миокардиальная рестриктивная кардиомиопатия, для которой не характерны изменения эндокарда и эозинофильная инфильтрация сердечной мышцы, описана в странах других континентов, в том числе и в Украине. В этих случаях при тщательном обследовании, включавшем биопсию миокарда и коронарографию, или на вскрытии не удавалось обнаружить какие-либо специфические изменения, отсутствовали атеросклероз коронарных артерий и констриктивный перикардит. При гистологическом исследовании у таких больных выявляли интерстициальный фиброз миокарда, механизм его развития остаётся неясным. Такую форму РКМП встречают как у взрослых, так и у детей.

Болезнь может быть идиопатической (первичной) или вторичной, обусловленной инфильтративными системными заболеваниями (например, амилоидоз, гемохроматоз, саркоидоз и др.). Предполагают генетическую детерминированность болезни, однако характер и локализация генетического дефекта, лежащего в основе фибропластического процесса, пока не выяснены. Спорадические случаи могут быть следствием аутоиммунных процессов, спровоцированных перенесёнными бактериальными (стрептококковыми) и вирусными (энтеровирусы Коксаки В или А) или паразитарными (филяриоз) заболеваниями. Одна из идентифицированных причин рестриктивной кардиомиопатии - гиперэозинофильный синдром.

При эндомиокардиальной форме ведущая роль в развитии РКМП принадлежит нарушениям иммунитета с гиперэозинофильным синдромом, на фоне которого вследствие инфильтрации дегранулированных форм эозинофильных гранулоцитов в эндомиокард формируются грубые морфологические нарушения структуры сердца. В патогенезе имеет значение дефицит Т-супрессоров, приводящий к гиперэозинофилии, дегрануляции эозинофильных гранулоцитов, что сопровождается выделением катионных белков, оказывающих токсическое действие на клеточные мембраны и ферменты, участвующие в дыхании митохондрий, а также тромбогенное действие на повреждённый миокард. Повреждающие факторы гранул эозинофильных гранулоцитов частично идентифицированы, они включают нейротоксины, эозинофильный белок, имеющий основную реакцию, по-видимому, повреждающий эпителиальные клетки. Нейтрофильные гранулоциты также могут оказывать повреждающее действие на миоциты.

Вследствие эндомиокардиального фиброза или инфильтративного поражения миокарда уменьшается податливость желудочков, нарушается их наполнение, что приводит к росту конечного диастолического давления, перегрузке и дилатации предсердий и лёгочной гипертензии. Систолическая функция миокарда длительное время не нарушается, не отмечают и дилатации желудочков. Толщина их стенок обычно не увеличена (за исключением амилоидоза и лимфомы).

В дальнейшем прогрессирующий фиброз эндокарда приводит к нарушению диастолической функции сердца и развитию резистентной к лечению хронической сердечной недостаточности.

Заболевание длительное время протекает субклинически. Выявление патологии обусловлено развитием выраженных симптомов сердечной недостаточности. Клиническая картина зависит от тяжести ХСН, обычно с преобладанием застоя в большом круге кровообращения; СН быстро прогрессирует. Обнаруживают венозный застой крови на путях притока к левому и правому желудочкам. К характерным жалобам при РКМП относят: слабость, повышенная утомляемость; одышка при незначительной физической нагрузке; кашель; увеличение живота; отёки верхней половины туловища.

Клинические проявления болезни чаще обусловлены развитием недостаточности кровообращения, преимущественно по правожелудочковому типу, а нарушения на путях венозного притока к обоим желудочкам сопровождаются повышением давления в малом круге кровообращения. При осмотре отмечают патологический румянец, набухание шейных вен, более выраженное в горизонтальном положении. Пульс слабого наполнения, систолическое артериальное давление снижено. Верхушечный толчок локализован, верхняя граница смещена вверх за счёт атриомегалии. Часто выслушивают «ритм галопа», в значительной части случаев - неинтенсивный систолический шум митральной или трикуспидальной недостаточности. Гепатомегалия значительно выражена, печень плотная, край острый. Нередко отмечают периферические отёки, асцит. При выраженной СН аускультивно выслушивают мелкопузырчатые хрипы над нижними отделами обоих лёгких.

При ЭКГ регистрируют признаки гипертрофии поражённых отделов сердца, особенно выраженную перегрузку предсердий. Нередко отмечают снижение сегмента ST и инверсию зубца T. Возможны нарушения ритма сердца и проводимости. Характерна тахикардия.

При рентгенографии грудной клетки размеры сердца немного увеличены или не изменены, отмечают атриомегалию за счёт дилатации предсердий и венозный застой в лёгких.

Эхокардиографические признаки таковы: систолическая функция не нарушена; величина предсердий выражена; уменьшение полости желудочков; функциональная митральная и/или трикуспидальная регургитация; рестриктивный тип диастолической дисфункции (укорочение времени изоволюмического расслабления, увеличение пика раннего наполнения, уменьшение пика позднего предсердного наполнения желудочков, увеличение отношения раннего наполнения к позднему); признаки лёгочной гипертензии; увеличение стенок сердца.

ЭхоКГ позволяет исключить дилатационную и гипертрофическую кардиомиопатию, но недостаточно информативна для исключения констриктивного перикардита.

Компьютерная томография и ядерная магнитно-резонансная томография имеют значение для дифференциальной диагностики рестриктивной кардиомиопатии с констриктивным перикардитом, позволяют оценить состояние листков перикарда и исключить их кальциноз.

Катетеризацию сердца проводят для определения гемодинамических показателей. Легочное артериальное давление обычно повышено. Конечно диастолическое давление в левом и правом желудочках увеличено, в левом желудочке конечно диастолическое давление обычно выше (более 5 мм рт.ст.), чем конечно диастолическое давление в правом желудочке.

Эндомиокардиальную биопсию проводят для уточнения этиологии рестриктивной кардиомиопатии. Оно позволяет выявить фиброз миокарда при идиопатическом миокардиальном фиброзе, характерные изменения при амилоидозе, саркоидозе и гемохроматозе.

Методика более информативна у взрослых, чем у детей и ее применяют редко в связи с инвазивным характером, высокой стоимостью и необходимостью в специально обученном персонале.

РКМП дифференцируют в первую очередь с констриктивным перикардитом. Для этого оценивают состояние листков перикарда, исключают их кальциноз с помощью КТ. Проводят также дифференциальную диагностику между РКМП, вызванными разными причинами (при болезнях накопления - гемохроматозе, амилоидозе, саркоидозе, гликогенозах, липидозах).

Диагноз «рестриктивная кардиомиопатия» ставят на основании семейного анамнеза, клинической картины, результатов физического обследования, данных ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенографии органов грудной клетки, КТ или МРТ, а также катетеризации сердца и эндомиокардиальной биопсии. Данные лабораторных исследований малоинформативны. Подозревать рестриктивное поражение миокарда следует у больных с хронической сердечной недостаточностью при отсутствии дилатации и резко выраженных нарушений сократительной функции левого желудочка.

Часто выявляются различные аритмии и тромбоэмболические осложнения в МКК и БКК, источниками которых служат тромбы в желудочках, а при фибрилляции предсердий – и в предсердиях (Siegel R. Et al., 1984).

Длительное время болезнь течет исподволь, медленно и незаметно для окружающих и родителей. Дети длительное время не предъявляют жалоб. О давности заболевания свидетельствует значительное отставание в физическом развитии.

Лечение рестриктивной кардиомиопатии у детей малоэффективно, временное улучшение наступает при проведении терапевтических мероприятий в ранние сроки от начала заболевания. Проводят симптоматическую терапию в соответствии с общими принципами лечения сердечной недостаточности в зависимости от тяжести клинических проявлений, при необходимости - купирование нарушений сердечного ритма.

Единственный радикальный метод лечения идиопатической РКМП – трансплантация сердца.

Прогноз РКМП у детей чаще неблагоприятный, больные умирают от рефрактерной хронической сердечной недостаточности, тромбоэмболии и других осложнений.

ГЛАВА II. СЛОЖНЫЙ ПАЦИЕНТ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Клиническое наблюдение № 6

Мальчик Р., 4-х лет, находился на обследовании в пульмонологическом отделении. При поступлении мать ребенка предъявляла жалобы на заложенность носа, длительный кашель, частые простудные заболевания.

Из анамнеза жизни и заболевания известно, что ребенок от третьей беременности путем экстракорпорального оплодотворения, протекавшей на фоне угрозы прерывания в 1 триместре, тромбоза (лечение фраксипарином). 1 беременность - искусственный аборт по желанию матери, 2 беременность – самопроизвольный аборт на ранних сроках. Роды первые в сроке 39 недель гестации, путем операции кесарево сечения. Масса тела при рождении 4010 гр. Закричал сразу. Выписан домой на 10 сут. в удовлетворительном состоянии. Растет и развивается соответственно возрасту. Привит по календарю. Грудное вскармливание до 7 месяцев. Аллергический анамнез не отягощен. Мать – 48 лет, страдает тромбозом вен нижних конечностей. Отец – 49 лет, ликвидатор ЧАЭС, среди хронических заболеваний: дисциркуляторная энцефалопатия, дискинезия желчевыводящих путей, язвенная болезнь 12-перстной кишки, вазомоторный ринит, в анамнезе хронический бронхит. У бабушки по материнской линии – рак яичников (умерла в 60 лет), у дедушки по материнской линии – патология сосудов (умер в 68 лет). У прабабушки по материнской линии – умер ребенок в раннем возрасте (без уточнения возраста и причины). У дедушки по отцовской линии – рак предстательной железы.

Считается больным с 3-х летнего возраста, когда после начала посещения детского сада отмечались частые респираторные заболевания (7-8 раз в год), бронхиты (3-4 раза в год), фарингиты, риниты, отит, конъюнктивит, характеризующиеся затяжным течением. В грудном возрасте отмечались запоры, эпизоды блестящего жирного стула кашицеобразной консистенции. На протяжении последнего года переносит 3-кратно пневмонию. В грудном возрасте наблюдался у невролога по поводу гидроцефального синдрома, синдрома тонусных нарушений, синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Перенес ветряную оспу.

При поступлении в специализированное отделение: состояние удовлетворительное. Самочувствие не нарушено – мальчик активный, доступен

контакту. Температура тела на нормальных цифрах. Масса тела 18 кг. Рост 110 см. ЧДД 24-25 в минуту. ЧСС 100-115 в минуту. Сатурация кислорода 96-97%. Объем двигательной активности достаточный. Тонус мышц удовлетворительный. Отеков нет. Тургор тканей удовлетворительный. Голос громкий. Телосложение правильное. Физическое развитие среднее по массе, росту, гармоничное. Подкожно-жировая клетчатка развита достаточно, распределена равномерно. Кожные покровы бледные, свободные от высыпаний. Перiorбитальные тени. Микроциркуляторные нарушения не выражены. Слизистая зева розовая, влажная, чистая. Рыхлость миндалин. Пальпируются подчелюстные лимфоузлы – до 1 см в диаметре, передне- и заднешейные, паховые – до 0,5-0,7 см в диаметре, подвижные, неспаянные, безболезненные. Носовое дыхание затруднено, слизистое отделяемое. Грудная клетка цилиндрической формы. Перкуторно легочный звук с коробочным оттенком. Аускультативно жесткое дыхание. Область сердца без видимых деформаций. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, доступен пальпации, безболезненный. Печень +1,5 см ниже края реберной дуги, край эластичный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Стул оформлен, без патологических примесей (периодически отмечаются эпизоды запоров). Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Диурез адекватный.

Данные дополнительных исследований.

- Клинический анализ крови: гемоглобин – 112 г/л, эр. – $3,7 \times 10^{12}$ /л, ретик. – 8%, тромб. – 303×10^9 /л, лейкоц. – $8,4 \times 10^9$ /л, эоз. – 1%, п/я – 1%, с/я – 27%, лимф. – 66%, мон. – 5%, СОЭ – 3 мм/час.
- Клинический анализ мочи – без особенностей.
- Гельминты и простейшие в кале не обнаружены.
- Биохимическое исследование крови: АЛТ – 0,13 (N=0,06-0,14 ммоль/ч·л), АСТ – 0,12 (N=0,06-0,14 ммоль/ч·л); В-липопротеиды 32 (норма 35-55), холестерин 4,4 (норма 3,15-6,29), щелочная фосфатаза 2800 (норма 1200-6300), белок крови – 74,3 г/л (N=65-85 г/л), глюкоза крови 5,08 ммоль/л.
- Острофазовые показатели: сиаловые кислоты – 80 ед. (норма до 200 ед.), гаптоглобин 0,8 (норма 0,7-1,4), СРБ – отриц.
- Иммунологическое исследование крови: лейкоциты 7,6 тыс. (норма 7,8-9,8), нейтрофилы 58% (норма 49-56%), 4,40 тыс. (норма 3,8-5,7), лимфоциты 42% (норма 43-51%), 3,20 тыс. (3,35-5,0), CD₃ 64% (норма 62-69%), 2,05 тыс. (норма 1,8-3,0), CD₄ 40% (норма 30-40%), 1,28 тыс. (норма 1,0-1,8), CD₈ 25% (норма 25-32), 0,80 тыс. (норма 0,8-1,5), CD₁₆ 12% (норма 8-15%), 0,38 тыс. (норма 0,2-0,6), CD₂₁ 20% (21-28%), 0,64 тыс. (0,7-1,3), Т-лимфоциты CD₂₅ 16% (норма 10-18), 0,51 тыс. (норма 0,54-1,36), фагоцитоз с латексом 59% (норма 45-65%), 2,60 тыс. (норма

1,7-3,6), фаг. число 3,7 (норма более 1), общий комплемент CH_{50} 57 (норма 40-80), ЦИК с 3,5% ПЭГ 6,4 (норма 10 ± 2), НСТ спонтанный 31% (норма $9,34 \pm 0,4$), индекс активности нейтрофилов спонтанный 0,58 ед. (норма $0,13 \pm 0,006$), НСТ стимулированный 69% (норма 40-80), индекс активности нейтрофилов стимулированный 1,39 ед. (0,5-1,5), лизосомально-катионные белки 0,89 ед. (норма $1,23 \pm 0,015$), IgA 0,78 г/л (норма 0,57-0,97), IgM 0,98 г/л (норма 0,44-0,84), IgG 9,44 г/л (норма 6,53-10,29).

- В обследовании на TORCH комплекс (вирусы герпеса I и II типов, ЦМВ, ТОХО, Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae) методом иммуноферментного анализа IgG (парные сыворотки) и полимеразной цепной реакции. Выявлены АТ IgM к вирусу Эпштейна-Барра к капсидному белку ($0,340 \geq K=0,207$), АТ IgG к вирусу Эпштейна-Барра к раннему антигену ($0,340 \geq K=0,207$), АТ IgG к цитомегаловирусу ($0,401 \geq K=0,206$).
- Бактериологический посев из зева и носа – S. haemolyticum 10^4 , Neisseriae с гемолитическими свойствами 10^4 /мл, S. aureus $5 \cdot 10^5$ /мл. Из носа - S. aureus 10^4 /мл. B. catarrhalis 10^4 .
- Копрограмма - мышечные волокна переваренные немного, нейтральный жир местами, перевариваемая клетчатка много.
- Трипсин кала - активность трипсина в норме.
- Результаты пилокарпиновой пробы натрия пота, проведенной трехкратно: 65 мЭка - 70 мЭка - 74,6 мЭка.
- Ультразвуковое исследование: печень +2,5 см, умеренный холестаз. Вены норма. КВР правой доли 95 мм, косой вертикальный размер левой доли 36 мм, косой поперечный размер левой доли 24 мм. Желчный пузырь – гипотоничный, стенка контрастна, зернистая. Поджелудочная железа – зернистость паренхимы, умеренная дилатация протоков. Селезенка норма. Почки – умеренная солевая инкрустация лоханок, уростаза нет.
- Эхокардиография. Заключение: размеры камер и сосудов в пределах нормы. Аномальная хорда левого желудочка. Сократительная способность миокарда удовлетворительная.
- Электрокардиограмма: вариант нормы.

На основании данных приведенного обследования был установлен диагноз: *рецидивирующий бронхит, период обострения. Хронический аденоидит. Аденоидные вегетации 3 ст. Персистирующая ВЭБ-инфекция. Лимфаденопатия. Иммунная недостаточность по клеточному типу. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Муковисцидоз?*

Даны рекомендации:

- Наблюдение педиатра, пульмонолога, генетика, ЛОР-врача, гастроэнтеролога, иммунолога.

- Консультация в специализированном медико-генетическом центре.
- В динамике контроль пилокарпиновой пробы, электролитов крови, копрограммы, исследование жирового обмена, исследование функции поджелудочной железы

Ребенок консультирован в Харьковском специализированном медико-генетическом центре, получены результаты проведенных исследований:

- хлориды пота 55,9 ммоль/л;
- гомоцистеин крови 10,97 (норма до 5 мкмоль/л);
- фолиевая кислота 3 (норма 4,6-18,7 нг/мл);
- гамма-глутамилтранспептидаза 18,84 (норма <18 Ед/л);
- мочевины мочи 241 (норма 133-200 ммоль/л);
- лактатдегидрогеназа 423,32 (норма 0-345 Ед/л).
- тонкослойная хроматография аминокислот крови и углеводов, уровни глюкозы, креатинфосфокиназы, мочевой кислоты, АСТ, АЛТ, билирубина, щелочной фосфатазы, общего белка, кальция, магния – в пределах нормы.
- УЗИ внутренних органов: печень +1-2 см, нерезкие диффузные изменения паренхимы. Перегиб желчного пузыря. Неоднородная структура поджелудочной железы. Селезенка + 0,5 см. Почки: деформация почечных синусов, венозное полнокровие. Метаболические изменения (включения 1,7 мм). Калиэктазии 7 мм. Надпочечники не увеличены.

Неврологический статус: черепно-мозговая иннервация без особенностей; легкая гипотония мышц; рефлексы средней живости, без разницы сторон.

В лаборатории США (CYSTICFIBROSISTESTxTAGR Cystic Fibrosis Assays) выявлена мутация 711+1G>A

Установлен диагноз: *Муковисцидоз, легочная форма, легкое течение. Нарушение обмена серосодержащих аминокислот, гипергомоцистеинемия. Хронический аденоидит. Аденоидные вегетации 3 ст. Персистирующая ВЭБ-инфекция. Лимфаденопатия. Иммунная недостаточность по клеточному типу. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани.*

Рекомендовано: диетотерапия, рациональный питьевой режим. Кинезотерапия – ежедневно. Медикаментозно:

- пиридоксаль-фосфат 1 капсула в сутки №20
- фолацин ½ таблетки в сутки №20
- стомак-суппорт (Виталайн) 1 капсула в сутки №20
- наблюдение у пульмонолога;
- контроль копрограммы, бактериологических посевов мокроты, биохимических показателей крови;
- наблюдение в динамике.

В дальнейшем ребенку проведена компьютерная томография органов грудной полости – выявлен фиброз нижней доли правого легкого с множественными бронхоэктазами с обеих сторон.

Таким образом, данный клинический пример иллюстрирует случай легочной формы муковисцидоза, протекающий под маской рецидивирующей респираторно патологии, с не нарушенной функцией поджелудочной железы.

Ниже приводим пример поздней диагностики муковисцидоза.

Ребенок Ю., мальчик, при обращении ребенку было 17 лет.

Жалобы на снижение веса и роста, одышку, бледность кожных покровов, слабость, снижение аппетита.

Из анамнеза жизни: ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, анемии. Роды вторые срочные через естественные родовые пути. Вес при рождении 2900 гр., рост 52 см. Неонатальный период со слов матери протекал без особенностей. Прикормы в срок. Профилактические прививки проведены по календарю без осложнений. Родители: мать 51 год, здорова, отец, 53 года, здоров, брат 21 год, здоров.

С рождения у ребенка отмечался инфекционно-воспалительный синдром с поражением органов дыхания в виде ОРЗ, тонзиллитов, бронхитов, обструктивных бронхитов, пневмонии. Кашель постоянный с отхождением гнойной мокроты. Лечение чаще амбулаторное, рентгенологические снимки органов грудной клетки проводились редко, пневмонии зафиксированы в 14, 15, 16 лет. Со стороны органов пищеварения: с рождения отмечался неустойчивый стул, вздутие живота и боли после употребления пищи. С дошкольного возраста отмечается дефицит ростово-весовых показателей. С подросткового возраста отмечается выраженная слабость.

В возрасте 13 лет ребенок направлен участковым педиатром к эндокринологу в связи с низкорослостью (рост мальчика 134 см, что составляет -3,8 стандартных отклонений для данного возраста). В результате обследования была исключена соматотропная недостаточность и установлен диагноз – задержка темпов физического и полового развития депривационно-конституционального генеза. Диспанкреатизм. Диффузный нетоксический зоб II степени, эутиреоз. Хронический декомпенсированный тонзиллит. Ребенок был выписан из стационара по настоянию матери. Рекомендовано контрольное обследование через 3 месяца. Ребенок на обследование не поступил.

В 14, 15, 16 лет перенес пневмонии, лечился амбулаторно. Консультирован фтизиатром, пульмонологом, было рекомендовано госпитализация в стационар с целью обследования. Однако родители в стационар не обратились.

При осмотре: состояние ребенка тяжелое, обусловленное гипоксией. Предъявляет жалобы на слабость, вялость, снижение аппетита. Ребенок пониженного питания. Масса тела 48 кг, рост 156 см (-2,5 стандартных отклонений для данного возраста), вес 31 кг, индекс массы тела 12,7. Подкожно-жировой слой резко истончен. Деформация грудной клетки, искривление позвоночника. Концевые фаланги рук и ног деформированы в виде «барабанных палочек» и «часовых стекол».

Кожные покровы землисто-серые, чистые, сухие, теплые. Язык обложен белым налетом, влажный. Носовое дыхание затруднено, выделения гнойные. Форма грудной клетки ассиметричная, тип астенический. Тип дыхания смешанный. Дыхание ритмичное. Голосовое дрожание ослаблено. Резистентность грудной клетки серединой линии и по бокам снижена. При сравнительной перкуссии притупление перкуторного звука над всеми полями, особенно слева. Границы легких соответствуют возрастным нормам. Аускультативно над легкими - дыхание ослаблено, разнокалиберные влажные и сухие свистящие хрипы. ЧДД 28 уд.в мин., ЧСС 100 уд. в мин., сатурация O₂ 92%, АД 90/60мм.рт.ст.

Визуально область сердца без патологии. Границы сердца в норме. Тоны сердца ритмичные, систолический шум на верхушке. Живот не увеличен, при пальпации безболезненный. Нижний край печени по краю реберной дуги. Стул ежедневно, оформлен. Мочеиспускание в норме. Половая формула: F₃ A₃ P₃ G₃.

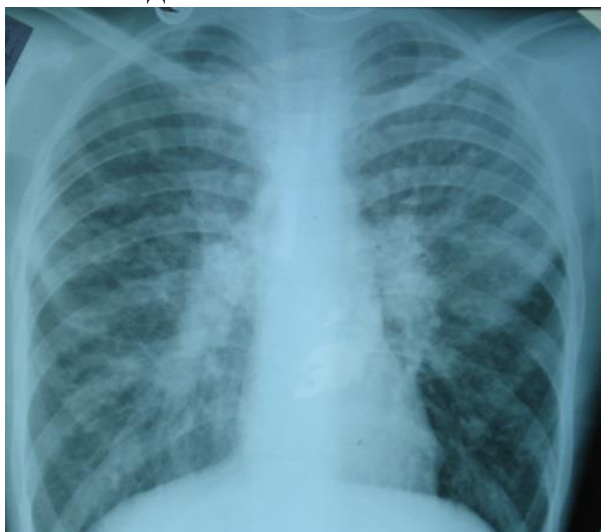
Данные дополнительных исследований:

- клинический анализ крови - лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, ускоренное СОЭ, анемия легкой степени;
- клинический анализ мочи – без особенностей;
- клинический анализ мокроты – вязкая, гнойного характера, лейкоциты на все поле зрения, эритроциты - единичные;
- трипсин кала – норма;
- в биохимическом анализе крови обращало на себя внимание снижение уровней сывороточного железа, кальция, холестерина, мочевины, повышение уровней белка, мочевой кислоты, амилазы. Уровень глюкозы, триглицеридов, АЛТ, АСТ, ГГТ, креатинина, билирубина, КФК, ЛДГ, альбумина - в пределах нормы;
- гормональные исследования – низкий уровень ИФР-1. Уровень тироксина, ТТГ - в пределах нормы; сахарная кривая с нагрузкой - инсулинорезистентность;
- при бактериологическом исследовании мокроты выделены грибы рода *Candida*, золотистый стафилококк и синегнойная палочка.
- *Результат пилокарпиновой пробы натрия пота: 145,5 ммоль/л;*
- Рентгенография ОГК (Рис. 2.1):
- Спирография – обструктивные нарушения I-II степени.
- Компьютерная томография органов грудной полости: КТ-признаки хронического заболевания бронхо-легочной системы.
- ЭКГ - синусовая тахикардия, вольтаж в норме, синдром «гребешка».
- ЭхоКГ: дилатация правых камер сердца, транстрикуспидальная регургитация I степени, пролапс митрального клапана I степени.

Ребенок консультирован в Харьковском специализированном медико-генетическом центре, получены результаты проведенных исследований: результат пилокарпиновой пробы натрия пота: 131,4 ммоль/л.

Мутация в гене трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза: deltaF 508 гена CFTR в гетерозиготном состоянии.

Обострение заболевания,
до начала лечения:



Заключение: двусторонняя
верхнедолевая очагово-сливная
пневмония.

По окончании курса антибактериальной
терапии:



Заключение: разрешение инфильтрации
с обеих сторон.

Рис. 2.1. Рентгенография ОГК

Таким образом, был установлен клинический диагноз: *Муковисцидоз, легочно-кишечная форма, тяжелой степени тяжести. Хронический гнойный обструктивный бронхит, период обострения. Дыхательная недостаточность 2 ст. Хроническая панкреатическая недостаточность. DeltaF 508 (E 84.0 Кистозный фиброз с легочными проявлениями). Деформация грудной клетки. Белково-энергетическая недостаточность. Диспластический левосторонний кифосколиоз 1 ст. Дисторсия таза влево. Укорочение левой ноги на 0,5 см. Задержка физического развития конституционально-соматогенного генеза. Пансинусит. Левосторонняя пахово-мошоночная грыжа. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь 2 ст. Хронический вторичный гастродуоденит в стадии неполной ремиссии.*

Данный клинический пример иллюстрирует тяжелое течение типичного наследственного заболевания, подозрение на которое возникло только на 17 году жизни ребенка, хотя клиническая манифестация была уже в дошкольном возрасте (неустойчивый стул, частые респираторные заболевания, обструктивные бронхиты, задержка физического развития, астенический синдром). Отрицательным моментом, повлиявшим на несвоевременную диагностику заболевания у ребенка при наличии его симптомов, было невнимание родителей мальчика к состоянию его здоровья и уклонение от стационарного обследования и лечения.

Муковисцидоз (CysticFibrosis) – наследственное моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена муковисцидозного трансмембранного регулятора (МВТР), характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем, имеющее обычно тяжелое течение и прогноз. Мутации гена МВТР в гомозиготном состоянии приводят к нарушению синтеза белка, формирующего хлорный канал в мембранах эпителиальных клеток, через который происходит пассивный транспорт ионов хлора.

Первичный повреждающий эффект мутаций гена муковисцидоза на молекулярном уровне может реализовываться в результате нарушения:

1. Синтеза белка трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза.
2. Процессинга белка – гликозилирование, фосфорилирование.
3. Регуляции функции белка трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза.
4. Исследование ионов хлора.
5. Снижение уровня нормальной РНК или белка.

Частота муковисцидоза (МВ) в мире в среднем составляет 1:2500 – 3000 новорожденных, в Украине – 1:2300 новорожденных.

На ранних этапах изучения МВ его причисляли к безусловно летальным заболеваниям, поскольку продолжительность жизни не превышала несколько лет. Благодаря развитию новейших программ терапии и активного мониторинга существенно возросла продолжительность и качество жизни больных. Сегодня МВ рассматривают как важную медико-социальную проблему. Основой комплексных программ лечения МВ является раннее выявление больных и координированная через сеть специализированных центров, четко налаженная унифицированная система медицинской и социальной помощи больным с МВ.

МВ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Клинические проявления заболевания развиваются только у гомозигот по аномальному гену МВТР, у его носителей обычно не выявляется никаких симптомов заболевания. Ген МВТР был изолирован в 1989 г. Он содержит 27 экзонов, охватывает 250000 пар нуклеотидов и расположен в середине длинного плеча 7 хромосомы. На сегодняшний день выделено более 1000 мутаций гена, ответственных за развитие симптомов МВ. Мутации гена МВТР следует подразделять на классы в зависимости от типа и тяжести первичного повреждающего эффекта (табл. 2.1.).

Выявление первичных эффектов мутаций гена МВ имеет не только научное, но и практическое значение. Это относится к выбору рациональной схемы лечения каждого больного, так как в зависимости от типа мутаций объектом коррекции могут быть разные процессы: созревание, транспорт или функции самого белка, трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза.

**Классификация мутаций МВТР
по тяжести фенотипического проявления (Kerem, 1996)**

«тяжелые»	«мягкие»	«варьирующие»
ΔF508 G542X G551D R553X W128 2X N1303K 1677delTA 621+1G-A 1717-1G-A	R117H 3849+10kbC→T R 374P T3381 G551S	G85E R334W 5T

Термин «муковисцидоз» введен в связи с тем, что секрет экзокринных желез становится особенно вязким, что объясняет большинство патологических процессов, лежащих в основе патогенеза заболевания (рис. 2.2.).

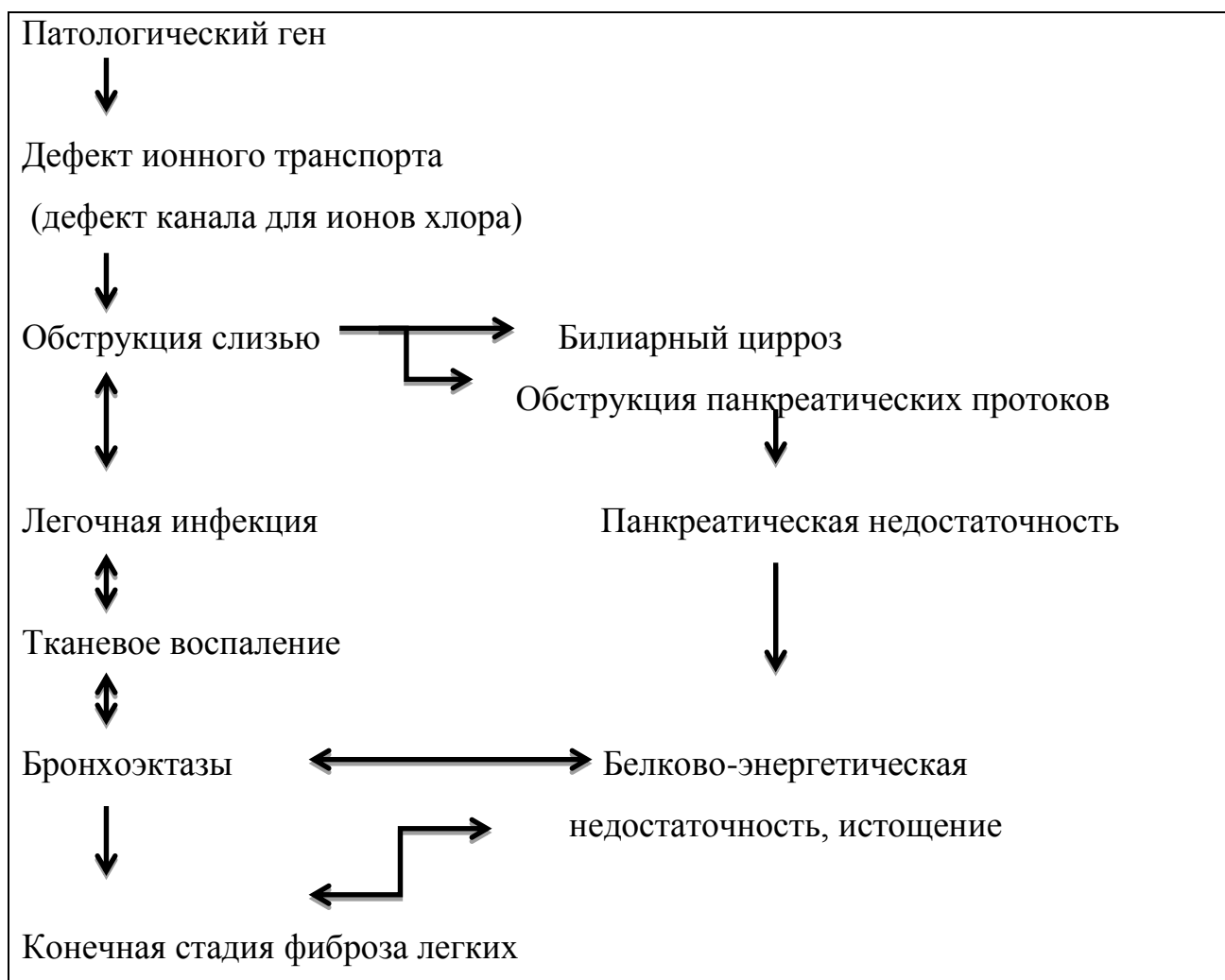


Рис. 2.2. Схема патогенеза муковисцидоза

Клиническая картина муковисцидоза полиморфна – от легких, стертых, атипичных форм до тяжелых, протекающих с полиорганной недостаточностью. Под маской рецидивирующего бронхита, дискинезии желчевыводящих путей, панкреатопатии, бесплодия у мужчин, снижения фертильности у женщин и т.п. может протекать МВ. Ниже приводим перечень заболеваний, требующих исключения муковисцидоза.

1. Бронхолегочные заболевания:

- повторные и рецидивирующие пневмонии с затяжным течением;
- абсцедирующие пневмонии, особенно у детей раннего возраста;
- бронхоэктазы, особенно двусторонние;
- бронхиальная астма, рефрактерная к традиционной терапии;
- рецидивирующие бронхиты, бронхиолиты, особенно с высевом *P.aeruginosa*.

2. Изменения желудочно-кишечного тракта:

- мекониальный илеус и его эквиваленты;
- синдром нарушенного кишечного всасывания неясного генеза;
- желтуха обструктивного типа у новорожденных с затяжным течением;
- циррозы печени;
- сахарный диабет;
- гастроэзофагальный рефлюкс;
- холелитиаз;
- выпадение прямой кишки.

3. Изменения других органов и систем:

- нарушение роста и развития;
- задержка полового развития;
- мужское бесплодие;
- хронический синусит;
- полипы носа;

4. Сибсы из семей, в которых есть больные муковисцидозом.

Муковисцидоз, особенно его атипичные, стертые, легкие формы могут дебютировать вариабельностью клинической симптоматики и в различные возрастные периоды (табл. 2.2.)

Клинические проявления, требующие дифференциальной диагностики для исключения муковисцидоза в зависимости от возраста

<p>В грудном возрасте:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Рецидивирующие или хронические симптомы, такие как кашель или одышка • Рецидивирующая пневмония • Отставание в физическом развитии • Хроническая гипонатриемия • Данные семейного анамнеза о смерти детей на первом году жизни или наличие сибсов со сходными клиническими проявлениями • Гипопротеинемия – отеки • Мекониальный илеус, длительная желтуха
<p>У детей дошкольного возраста:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Стойкий кашель с или без гнойной мокроты • Диагностически неясная рецидивирующая или хроническая одышка • Отставание в весе и росте • Гипонатриемия и метаболический алкалоз • Ректальный пролапс (выпадение прямой кишки)
<p>У детей школьного возраста:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хронические респираторные симптомы неясной этиологии • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в мокроте • Хронический синусит • Назальный полипоз • Бронхоэктазы • Симптом «барабанных палочек»
<p>У подростков и взрослых:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гнойное заболевание легких неясной этиологии • Симптом «барабанных палочек» • Отставание в весе и росте • Задержка полового развития • Стерильность с азооспермией у лиц мужского пола • Снижение фертильности у лиц женского пола

Классификация муковисцидоза – МКБ 11 (ВОЗ, 2022 г.):

- классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью;
- классический муковисцидоз с не нарушенной функцией поджелудочной железы;
- атипичный муковисцидоз;
- изолированная обструктивная азооспермия;

- хронический панкреатит;
- аллергический бронхолегочный аспергиллез;
- диссеминированные бронхоэктазы;
- диффузный панбронхиолит;
- склерозирующий холангит;
- неонатальная гипертрипсиногемия.

Выделяют основные клинические формы МВ:

1. Смешанная – поражение бронхолегочной системы и желудочно-кишечный тракт (75-80%).
2. Преимущественно легочная (15-20%).
3. Преимущественно кишечная (5%).

Кроме того, некоторые авторы выделяют: печеночную форму с развитием цирроза, портальной гипертензии и асцита; изолированную электролитную (псевдосиндром Барретта); микониевую непроходимость; атипичные и стертые формы МВ.

В клинической картине доминируют бронхолегочные изменения, определяющие течение и прогноз болезни у 95% больных. Сочетание гиперсекреции чрезмерно вязкой мокроты с нарушением клиренса бронхов ведет к мукоцилиарной недостаточности, застою мокроты в мелких дыхательных путях. Обычно воспалительному процессу в бронхах предшествует вирусное поражение носоглотки, гортани, трахеи, неизбежно ведущее к гибели клеток мерцательного эпителия и активации бактериальной микрофлоры. Развивается порочный круг: обструкция – воспаление – чрезмерная секреция мокроты. Мукостаз и хроническая бронхиальная инфекция становятся фоном для повторных респираторных эпизодов: бронхиолитов, бронхитов, пневмоний.

Клиническая картина МВ разнообразна и зависит от возраста ребенка, тяжести поражения отдельных органов и систем, продолжительности болезни и ее осложнений, а также адекватности терапии. Для большинства детей грудного возраста характерно наличие триады синдромов:

- респираторного;
- кишечного (диарея со стеатореей);
- отставания физического развития (выраженная гипотрофия).

Панкреатическая недостаточность, по данным различных авторов, имеется у 85% больных. Она проявляется в основном нарушением ассимиляции жира и стеатореей той или иной степени.

Если в норме в ацинусах поджелудочной железы вырабатывается жидкий секрет, богатый ферментами и другими белковыми веществами, то у больных с МВ из-за нарушенного анионного транспорта в белковый субстрат не поступает необходимое количество жидкости. Он становится более вязким, и скорость его продвижения существенно замедляется. В связи с этим белки преципитируются

на стенках мелких выводных протоков, вызывая их обструкцию и полную закупорку. Именно за счет этого и происходят со временем деструкция и атрофия ацинусов и выводных протоков. Клинические признаки поражения поджелудочной железы следующие: мекониальный илеус; стеаторея; выпадение прямой кишки; синдром дистальной интестинальной обструкции (эквивалент мекониального илеуса); панкреатит; диабет.

Эндокринная недостаточность поджелудочной железы стала привлекать внимание ученых в последнее десятилетие, так как раньше она считалась крайне редким явлением, что было обусловлено малой продолжительностью жизни больных. Нарушение толерантности к глюкозе встречается у 50-75% больных МВ, а клиническая манифестация сахарного диабета – у 5-15%.

Поражение печени является прямым следствием базисного дефекта при МВ. Печеночный секрет становится вязким и плохо растворимым. Обструкция желчных протоков вызывает серию нежелательных реакций: задержку гепатотоксичных желчных кислот, продукция медиаторов воспаления – цитокинов и свободных радикалов – при усилении перекисного окисления липидов. В свою очередь, это утяжеляет уже имеющееся поражение печени. В дальнейшем это чревато развитием фиброза печени, у 5-10% больных – с развитием билиарного цирроза печени и портальной гипертензии.

У большинства пациентов клинические признаки МВ выявляются на первом году жизни, хотя известны случаи более позднего, вплоть до зрелого возраста, развития заболевания. Симптоматика МВ в значительной степени зависит от типа мутации. Наиболее распространенной является мутация ΔF508, которая в большинстве случаев связана с ранней манифестацией заболевания и неблагоприятным исходом.

Следует отметить особенности клинических проявлений в зависимости от возраста ребенка.

Неонатальный период. В неонатальном периоде МВ проявляется признаками интестинальной обструкции (мекониальный илеус) и, в ряде случаев, перитонитом, связанным с перфорацией кишечной стенки. На рентгенограмме определяются характерные пузырьки и вздутие петель кишки при отсутствии уровня жидкости. Длительная желтуха в неонатальном периоде, выявляющаяся у 50% больных с мекониальным илеусом, также может быть первым клиническим признаком МВ.

Первый год жизни. В типичных случаях у грудного ребенка отмечается стойкий сухой кашель, обильный зловонный жирный стул, задержка физического развития. Однако такая типичная клиническая картина с выраженными признаками мальабсорбции и стеатореи отмечается не у всех пациентов – в некоторых случаях единственным симптомом может быть отставание в физическом развитии. Респираторные симптомы включают в себя кашель, в начале сухой и редкий, в дальнейшем прогрессирующий до хронического, резкого, частого и малопродуктивного. Таким больным часто ставят аллергический трахеит, рецидивирующий бронхит, обструктивный

бронхит. Тем более, что появление кашля может инициироваться инфекцией верхних дыхательных путей. Наличие у грудного ребенка признаков респираторного синдрома и/или кишечного синдрома, задержки физического развития является показанием к исключению МВ.

Иногда родители ребенка замечают чрезмерно соленый вкус пота или кристаллики соли на коже ребенка. Повышенное выделение солей с потом – важное клиническое проявление заболевания. Большая потеря солей через кожу у детей с МВ может приводить к истощению запасов натрия и хлора, хронической гипоелектролитемии (псевдосиндром Барретта). У 5% больных МВ может манифестировать выпадением прямой кишки.

Дошкольный возраст. Хотя у большинства больных МВ появляются уже на первом году жизни, в ряде случаев первые признаки заболевания прогрессируют в дошкольном возрасте. Могут развиваться такие проявления МВ, как отставание в росте и весе, нарастающие изменения стула вплоть до выпадения прямой кишки (ректальный пролапс). Такие пациенты приходят к гастроэнтерологу с различными диагнозами: синдром мальабсорбции, синдром раздраженного кишечника, гастроэзофагальный рефлюкс, хронический холецистохолангит. При отсутствии соответствующего лечения ректальный пролапс отмечается у 25% больных, как правило 1-2 лет.

Школьный возраст. Чаще диагностируют МВ в этот период с «мягкими» мутациями и относительной «сохранностью» функции поджелудочной железы и легкими клиническими симптомами. При этом обычно выявляются признаки недостаточности питания, нарушения стула, персистирующие респираторные симптомы, иногда изменения на рентгенограмме и влажные хрипы в легких. Каждому ребенку с «плохо контролируемой астмой», сопровождающейся изменениями на рентгенограмме и признаками инфекции, должна быть проведена потовая проба. Требуют внимания в плане исключения МВ дети с вазомоторными ринитами. У некоторых пациентов школьного возраста развиваются тяжелые инфекции дыхательных путей: гнойные синуситы, абсцедирующая пневмония. К атипичным симптомам МВ в школьном возрасте относят рецидивирующие кишечные колики, пальпируемые каловые массы и напряжение в правом нижнем квадранте живота, ацетонемические состояния, запоры.

Подростковый возраст. Случаи манифестации МВ в подростковом возрасте, как и в зрелом, без каких-либо симптомов заболевания в анамнезе встречаются крайне редко и характеризуются менее типичными клиническими проявлениями. Врача должно насторожить наличие гнойного заболевания легких неясной этиологии с признаками хронической гипоксии в виде «барабанных палочек», отставание в физическом развитии, а также изменений со стороны половой системы (задержка полового развития, стерильность с азооспермией у лиц мужского пола, снижение фертильности у лиц женского пола), хронический гайморит, синуситы.

Для подтверждения диагноза МВ обязательными являются специальные исследования:

1. Потовая проба. Проводят методом пилокарпинового ионофореза с определением концентрации электролитов в поте (классический метод Гиббсона-Кука, 1959 г.). Для выполнения теста необходимо собрать минимум 100 мг пота. В норме содержание натрия и хлора в потовой жидкости не превышает 40 ммоль/л. Сомнительным (пограничным) считается результат в пределах 40-60 ммоль/л, что требует повторного проведения теста. Диагностически значимым для установления диагноза МВ является 60 ммоль/л. При положительном результате потовую пробу следует повторить: для окончательного диагностического заключения требуется 2-3 положительные пробы и достоверные клинические проявления заболевания.
2. Молекулярно-генетическое исследование типа мутации муковисцидозного трансмембранного регулятора.

В программу углубленного обследования при выявлении МВ входят следующие исследования:

- антропометрические данные;
- клинический анализ крови, мочи;
- клинический анализ мокроты;
- копрограмма;
- бактериологический посев мокроты;
- трипсин кала;
- эластаза-1 кала;
- исследование функции внешнего дыхания;
- печеночные пробы;
- протеинограмма;
- электролиты крови;
- липидный спектр;
- кислотно-основной состав крови;
- креатинин, мочевины крови;
- коагулограмма;
- глюкоза крови, глюкозотолерантный тест;
- определение суточной потери жира с калом;
- рентгенография или компьютерная томография органов грудной полости;
- ФГДС для исключения портальной гипертензии;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости;
- ЭКГ, ЭхоКГ с подсчетом центральной гемодинамики, среднего давления в легочной артерии;
- консультации специалистов: гастроэнтеролога, пульмонолога, кардиолога, эндокринолога, ЛОР-врача, иммунолога;

Лечение муковисцидоза. Целями терапии больного МВ являются поддержание образа жизни пациента, максимально приближенного к жизни здоровых детей, контроль над респираторными инфекциями, обеспечение адекватного питания.

Обязательными составляющими лечения больных МВ являются:

- лечебная физкультура (физиотерапия, кинезотерапия)
- муколитическая терапия
- антибактериальная терапия
- ферментотерапия препаратами поджелудочной железы
- витаминотерапия
- диетотерапия
- лечение осложнений МВ.

При диетическом питании больных МВ необходимо учитывать следующие особенности организма: нарушение переваривания и всасывания (мальдигестия и мальабсорбции), повышенные энергетические затраты, недостаточное энергетическое обеспечение организма вследствие плохого аппетита во время обострения заболевания. Основным принципом диеты является увеличение энергетической ценности пищи на 20-50% выше нормы. Это достигается увеличением частоты приемов пищи высокой энергетической ценности (5-6 раз в день); 45-55% суточной энергетической потребности организма покрывается за счет жиров, 15% - за счет белков и 45-50% - за счет углеводов. Важным моментом, о котором необходимо помнить, является постоянное подсаливание пищи. Рекомендуемые дозы хлорида натрия для детей следующие: 0-1 год – 2 ммоль/кг/сут (раствор натрия хлорида); 1-5 лет – 600 мк/сут; 6-10 лет – 1200 мг/сут; старше 11 лет – 1800 мг/сут.

Помимо энергетического дефицита, у больных с МВ закономерно развивается дефицит жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К), эссенциальных жирных кислот, а также некоторых микроэлементов. Суточная доза жирорастворимых витаминов для больных МВ должна превышать стандартную рекомендуемую дозу для здоровых детей в 2 и более раз (табл. 2.3.). Желательно использование витаминов в водорастворимой форме.

Таблица 2.3.

Рекомендуемые суточные дозы жирорастворимых витаминов для больных МВ

Витамин	Возраст	Суточная доза
витамин А	-	5-10 тыс. ЕД
витамин Д	-	400-800 ЕД
витамин Е	0-6 месяцев	25 мг
	6-12 месяцев	50 мг
	1-4 года	100 мг
	4-10 лет	100-200 мг
	10 лет	200-400 мг

витамин К*	0-1 год старше 1 года	2-5 мг 5-10 г
------------	--------------------------	------------------

* - витамин К назначается больным, получавшим антибактериальную терапию и при поражении печени

В основе медикаментозной коррекции синдромов мальдигестии и мальабсорбции лежит заместительная терапия ферментами поджелудочной железы. Использование для коррекции экзокринной панкреатической недостаточности современных ферментных препаратов (креон), а также диеты высокой энергетической ценности позволяет в значительной мере нормализовать нутрицивный статус больных. Ферментные препараты представляют собой микросферические гранулы в кислотоустойчивой оболочке, помещенные в желатиновую капсулу (табл. 2.4.).

Таблица 2.4.

Состав микросферических ферментных препаратов (1 капсула)

Название препарата	Липаза, МЕ	Протеаза, МЕ	Амилаза, МЕ
Креон 10 000	10000	600	8000
Креон 25 000	25000	1000	18000

Дозу ферментных препаратов устанавливают индивидуально, руководствуясь следующими принципами:

- начальная доза составляет 4000-5000 МЕ активности липазы/ в сутки;
- у больных с тяжелым течением МВ и выраженной недостаточностью функции поджелудочной железы дозу необходимо постепенно увеличить до 8000-10000 МЕ активности липазы/кг в сутки;
- критерием адекватности дозы является купирование симптомов панкреатической недостаточности – полифекалии, стеатореи и т.д.;
- дозу распределяют между всеми приемами пищи (основными и дополнительными), рассчитывая разовую дозу исходя из содержания жира в рационе;
- ферментный препарат необходимо принимать непосредственно перед едой.

Необходимость дальнейшего увеличения дозы ферментных препаратов выше 10000 МЕ активности липазы МЕ/кг в сутки требует детального обследования больного и анализа причин рефрактерности стеатореи и других симптомов мальабсорбции. Известно, что дозы ферментов выше 10000-15000 МЕ активности липазы/кг в сутки повышает риск серьезного осложнения ферментной терапии – фиброзирующей колонопатии. Легкие, атипичные формы МВ могут не подвергаться ферментотерапии.

Несмотря на значительный прогресс в ведении больных МВ, наиболее трудной задачей остается сохранение функции легких. Именно

прогрессирование бронхолегочного процесса с формированием пневмосклероза, пневмофиброза и легочного сердца является основным фактором, определяющим ограничение продолжительности жизни пациента.

Основными действиями, направленными непосредственно на сохранение функции легких, являются:

- очищение бронхиального дерева от вязкой мокроты;
- подавление бактериальной инфекции;
- противовоспалительная терапия.

Основными клиническими симптомами обострения МВ являются изменение характера кашля, появление ночного кашля, увеличение количества мокроты и изменение ее характера, нарастание одышки, лихорадка, тахикардия, ухудшение аппетита, снижение массы тела, снижение толерантности к физической нагрузке, цианоз, ухудшение физикальной и рентгенологической картины в легких, показателей функции внешнего дыхания, признаки воспаления по данным лабораторных методов исследования.

Выбор антибактериальной терапии определяется видом микроорганизмов, выделяемых из бронхиального секрета и их чувствительностью к препаратам (табл. 2.5.). Микробиологический анализ мокроты следует проводить не реже 1 раза в 3 месяца.

Таблица 2.5.

Антибактериальные препараты, применяемые у больных с муковисцидозом

Препарат	Доза, мг/кг/сут	Путь введения	Число приемов в дунь
Ципрофлоксацин	20-40	Внутрь	2
Тобрамицин	10-20	внутривенно	1-2
Цефтазидим	150-300	внутривенно	2
Азтреонам	150-250	внутривенно	4
Имипенем	50-75	внутривенно	3-4
Тиенамицин	50-75	внутривенно	4
Меропенем	50	внутривенно	2
Цефепим	150	внутривенно	2
Амикацин	30-35	внутривенно	1
Коломицин	50-75	внутривенно	3

Зачастую используют антибактериальную терапию ингаляционно через небулайзер (табл. 2.6.).

Определенные надежды на более успешную борьбу с *P.aeruginosa* появились при длительном назначении субтерапевтических доз макролидов, подавляющих продукцию алгината, а также разрушающих биофильм, защищающий микроколонию *P.aeruginosa*, что замедляет прогрессирование

хронического бронхолегочного процесса и позволяет рекомендовать применение макролидов больным с хронической колонизацией синегнойной палочкой.

Таблица 2.6.

Антибактериальные препараты, применяемые у больных с муковисцидозом ингаляционно через небулайзер

Препарат	Доза
Амикацин	До 2-х лет: 20 мг х 2 раза в сутки; 2-8 лет: 40 мг х 2 раза в сутки; старше 8 лет: 80 мг х 2 раза в день.
Тобрамицин	Максимально по 160 мг х 2 раза в сутки.
Коломицин	До 2-х лет: 250 тыс. ед. х 2 раза в сутки; 2-8 лет: 500 тыс. ед. х 2 раза в сутки; старше 8 лет: 1 млн. ед. х 2 раза в день.
Цефтазидим	Максимально по 1 гр. х 2 раза в сутки.

Наряду антибактериальной терапией у больных с МВ целесообразно использование препаратов, способных корректировать чрезмерный иммунный ответ организма, ограничивать воспалительную реакцию в легочной ткани, замедлять прогрессирование бронхолегочных изменений. Основными являются глюкокортикоиды местного (будесонид, флутиказон) и системного действия (преднизолон), а также нестероидные противовоспалительные средства.

Физические методы эвакуации мокроты подбираются индивидуально в зависимости от возраста, тяжести и обратимости легочных изменений, периода заболевания. Применяют: постуральный дренаж, вибрационный массаж, аутогенный массаж, кинезотерапия, лечебную физкультуру с применением активного цикла дыхания.

Физические методы очищения дыхательных путей при обострении бронхолегочного процесса следует сочетать с муколитиками. Наиболее эффективным муколитиком считают ацетилцистеин, действие которого связано с наличием свободной сульфгидрильной группы, разрывающей дисульфидные связи составляющих бронхиального секрета, тем самым разжижая его. Препарат применяется перорально или ингаляционно:

- до 3-х лет – 150 мг/сут;
- 3-7 лет – 300 мг/сут;
- 7-10 лет – 450 мг/сут;
- старше 10 лет – 600 мг/сут.

Хорошим муколитическим эффектом обладают препараты амброксола гидрохлорида, который является активным метаболитом бромгексина, обладающий выраженным секретолитическим и секретокинетическим действием, так как стимулирует функцию цилиарного эпителия, активизирует образование сурфактанта альвеолами.

Клиническое наблюдение № 7

Мальчик Д., 2-х лет, находился в пульмонологическом отделении. Мать с ребенком обратилась в стационар впервые, когда мальчику было 4 месяца. Основной жалобой при поступлении была одышка.

Из *анамнеза жизни и заболевания* известно, что ребенок от IV беременности, протекающей на фоне угрозы срыва на всем протяжении, анемии легкой степени тяжести. Роды II, в сроке гестации 31-32 недели, самостоятельные. Масса тела при рождении 2020 гр. I беременность у матери закончилась рождением девочки в срок, однако ребенок умер на 2 недели жизни, причину смерти мать уточнить не могла. II и III беременности – самопроизвольный аборт в родильном доме. Мальчик находился в отделении реанимации и интенсивной терапии двое суток, из которых одни сутки на ИВЛ, после был кислородозависим в течение 30 дней. Диагноз: асфиксия тяжелой степени, респираторный дистресс-синдром III степени. Внутриутробная пневмония неуточненной этиологии. Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, острый период, тяжелое течение. Ребенок получал антибактериальную терапию, медикаментозную коррекцию респираторных и неврологических нарушений. Мальчик выписан домой в удовлетворительном состоянии с рекомендациями принимать цераксон по 0,5 мл два раза в день 1 месяц. После выписки из неонатального стационара мать отмечала, что у ребенка имеет место шумное дыхание, с периодическим его учащением во время кормления, плача, беспокойства. Ребенок получал адаптированные смеси, однако аппетит был снижен. Привит в роддоме: от гепатита В, последующие прививки не проводились. Аллергологический анамнез не отягощен.

При *первичном осмотре* обращали на себя внимание проявления дыхательной недостаточности. Ребенок был в сознании, имела место одышка с преобладанием экспираторного компонента и участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, ретракцией грудной клетки. Частота дыхательных движений составляла 70 в минуту. Физическое развитие было ниже среднего по массе и росту, дисгармоничное. Грудная клетка несколько расширена в поперечнике. Перкуторно над легкими коробочный звук, укорочение перкуторного звука в межлопаточной области. Аускультативно – дыхание ослабленное над всей поверхностью легких, мелкопузырчатые хрипы над всей поверхностью легких (больше слева). Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца приглушены, учащены. Частота сердечных сокращений 166 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень до 3-х см ниже края реберной дуги. Селезенка до 2-х см ниже края реберной дуги.

Данные дополнительных исследований.

- Клинический анализ крови: гемоглобин – 116 г/л, эр. – $3,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. – $4,2 \times 10^9$ /л, эоз. – 2%, п/я – 1%, с/я – 20%, лимф. – 65% (абс.- $2,7 \times 10^9$ /л), мон. – 12%, СОЭ – 8 мм/час.
- Клинический анализ мочи – без особенностей. Гельминты и простейшие в кале не обнаружены.
- Биохимическое исследование крови: АЛТ – 0,58 (N=0,1-0,68 ммоль/ч·л), АСТ – 0,97 (N=0,1-0,45 ммоль/ч·л); сахар крови – 2,78 (N=3,33 -5,55 ммоль/л); креатинин – 0,063 (N=0,088-0,177 ммоль/л); белок крови – 70 г/л (N=65-85 г/л).
- Учитывая неблагоприятный акушерский анамнез, ребенок был обследован на TORCH комплекс (вирусы герпеса I и II типов, ЦМВ, ТОХО, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis) методом иммуноферментного анализа IgG (парные сыворотки) и полимеразной цепной реакции. Выявлен 4-х кратный прирост титра АТ Ig G к Ureaplasma urealyticum методом иммуноферментного анализа.
- Бактериологический посев из зева и носа – S.aureus 10^8 , Haemophilus influenza 10^7 .
- На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки легочные поля умеренно вздуты. Деформация легочного рисунка по груботяжистому типу в медиальных отделах с двух сторон за счет пневмосклероза. Понижение пневматизации легочных полей в верхних отделах за счет инфильтрации. Синусы свободны. Сердце в размерах не увеличено (Рис 2.3.). Заключение: двусторонняя очагово-сливная пневмония, признаки фиброза легочной ткани.



Рис 2.3. Рентгенограмма органов грудной клетки ребенка Д., 4 месяца.

- Электрокардиограмма: синусовая тахикардия. Вольтаж в стандартных отведениях снижен. Дилатация правого желудочка. Преходящая неполная блокада правой ветви пучка Гиса. Нарушения реполяризации гипоксического характера.
- Эхокардиография: дилатация правых камер, ствола легочной артерии, умеренная гипертрофия свободной стенки правого желудочка. Открытое овальное окно (диаметр более 3 мм). Гиперкинетический тип кровообращения. Фракция выброса левого желудочка – 88%. ЧСС – 170 ударов в минуту. Минимальная трикуспидальная регургитация. Эхо-признаки повышения давления в системе легочных вен. Р ср. легочной артерии – 32-34 мм рт.ст. (N= до 25 мм рт.ст.). ΔР кл. легочной артерии – 3,4 мм рт.ст. (N= 3,0 мм рт.ст.). Д диаст. левого желудочка 27,0 (N= до 20,0). Д диаст. правого желудочка 20,0 (N= до 12,0).
- Компьютерная томография органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Трахея и крупные бронхи свободно проходимы. В паренхиме обеих легких определяются фиброзные изменения в виде утолщения и уплотнения внутривдолькового интерстиция; в задне-базальных сегментах – плевро-паренхиматозные тяжи. Пневматизация легких в указанных отделах значительно снижена. Свободной жидкости в плевральных полостях не выявлено. Заключение: КТ-признаки диффузного пневмофиброза.
- Консультации невролога: синдром тонусных нарушений вследствие перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС, средней степени тяжести, восстановительный период.
- Иммунолога: иммунодефицитные нарушения по клеточному типу, с преобладанием инфекционного синдрома.
- Офтальмолог: без патологии.

На основании данных приведенного обследования был установлен диагноз: *Бронхолегочная дисплазия, классическая форма, тяжелое течение. Эмфизема легких, пневмосклероз. Открытое овальное окно. Вторичная легочная гипертензия, легочное сердце. НК ПА ст. Дыхательная недостаточность II ст. Тимомегалия I ст. Иммунодефицитные нарушения по клеточному типу, с преобладанием инфекционного синдрома.*

Ребенок в течение 10 суток получал лечение:

- 1) диета с адекватной калорийностью питания: 120-140 ккал/кг/сут, с содержанием белков и жиров не менее 3-3,5 г/кг массы тела в сутки, микроэлементов – кальция 200 мг/кг/сут, фосфора 125 мг/кг/сут, железа 2-4 мг/кг/сут.
- 2) медикаментозное лечение:
 - антибактериальная терапия с учетом выделенной флоры и ее чувствительности (лефлацин 10 мг/кг/сут в/в в течение 5-ти суток),

- короткий курс парентеральных глюкокортикостероидов (дексаметазон 4 мг/кг/сут в/в в течение 5-ти суток),
- с целью улучшения дренажной функции (муколан 1мг/кг/сут в/в в течение 5-ти суток, затем амброксол перорально),
- с целью бронходилатации β -адреномиметики (вентолин 100 мкг х 4 раза в сутки, ингаляционно),
- ингаляционные стероиды (фликсотид 100 мкг/кг/сут),
- метаболические препараты (кудесан 8 кап.х 1 раз в день).

На фоне лечения общее состояние улучшилось. Дыхание проводилось во всех отделах легких, хрипы не выслушивались.

Был выписан домой, даны рекомендации продолжить лечение:

- диета,
- ровамицин 500 тыс. х 2 раза в день – 10 дней,
- капотен 12мг х 1 раз в день,
- верошпирон 4 мг х 2 раза в день,
- аспаркам 90 мг х 2 раза в день,
- фликсотид 200 мкг х 2 раза в день,
- силденафил (виагра) 6 мг х 1 раз в день – постоянно,
- массаж грудной клетки, ЛФК.

Спустя 30 дней, и на протяжении 9 месяцев ребенок получал терапию:

- капотен 12 мг х 1 раз в день,
- верошпирон 4 мг х 2 раза в день,
- силденафил (виагра) 6 мг х 1 раз в день,
- фликсотид 100 мкг х 2 раза в день,
- аспаркам 90 мг х 2 раза в день.

В последующем произведена коррекция терапии со снижением доз:

- фликсотид 50 мкг х 2 раза в день,
- капотен 12 мг х 1 раз в день,
- силденафил (виагра) 6 мг х 1 раз в день.

В 1 год 1 месяц был уточнен диагноз: *Бронхолегочная дисплазия, классическая форма, тяжелое течение, период ремиссии*. Рекомендовано продолжить лечение:

- фликсотид 50 мкг 2 раза в день 1 месяц, затем эреспал 5,0 мл 3 раза в день до двух месяцев,
- силденафил (виагра) 6 мг 1 раз в день 3 месяца.

В возрасте 1 года 4 месяцев (1 год после начала лечения) терапия отменена.

Через 1 месяц после отмены терапии, в возрасте 1 год 5 месяцев, общее состояние ребенка удовлетворительное. Одышки нет. Хрипы не выслушивались. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки положительная динамика в виде нормализации пневматизации правого легочного поля в проекции верхней доли. Легочные поля умеренно вздуты. Легочный рисунок усилен, обогащен, тяжист преимущественно в верхних

отделах. Синусы свободны. Сердце в размерах не увеличено. Рекомендовано контрольное обследование через 3 месяца.

При объективном обследовании в возрасте 1 год 7 месяцев (через 1 год 3 месяца от начала лечения) общее состояние ребенка удовлетворительное. Самочувствие не нарушено. Мальчик активный. Кожные покровы бледны, чистые. Слизистая зева розовая, влажная, чистая. Физическое развитие среднее, гармоничное. Перкуторно над легкими определяется легочной звук. Аускультативно - везикулярное дыхание, хрипов нет. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки легочные поля на видимом протяжении удовлетворительной прозрачности, легочной рисунок нечеток, в околокорневых зонах – усилен, обогащен. Корни легких за тенью средостения. Синусы свободны. Сердце в размерах не увеличено (Рис 2.4.).



Рис 2.4. Рентгенограмма органов грудной клетки ребенка Д., 1 год 4 месяца, после лечения.

Допплероэхокардиография: Р ср. легочной артерии 21 мм рт.ст. (N= до 25 мм рт.ст.). Кинетика удовлетворительная. Полости сердца, магистральные сосуды не расширены. Фракция выброса – 69%.

Приведенный клинический случай иллюстрирует пример успешного лечения ребенка с тяжелой бронхолегочной дисплазией IV (хронической стадии) в дебюте заболевания.

В 2007 году Украина перешла на критерии регистрации перинатального периода соответственно рекомендациям ВООЗ, что обусловило увеличение количества детей с низкой и экстремально низкой массой тела. Преждевременные роды регистрируются с полных 22 недель гестации. Благодаря усовершенствованию методов интенсивной терапии и сурфактантной поддержке неонатологи добились выживания маловесных малышей, родившихся с респираторными нарушениями и другими состояниями, требующими искусственной вентиляции легких. Однако незрелость бронхолегочной системы, баротравма, повреждение кислородными радикалами, воспаление у многих из них привело к формированию хронических изменений в легких – бронхолегочной дисплазии (БЛД).

Анатомо-физиологические особенности формирования бронхолегочной системы. Закладка бронхолегочных структур начинается с 24-го дня беременности. Бронхиальная трубка формируется до 5-й недели гестации, этот период называют *эмбриональной стадией*. После наступает *псевдоглангулярная стадия* (до 16 недели) которая характеризуется формированием бронхиального дерева и легочных сосудов. Начиная с 16 недели и до 24 недель гестации (*каналикулярная стадия*) происходят несколько очень важных для внеутробного существования событий:

- образование терминальных бронхиол, после из них будут образованы ацинусы (3-4 респираторные бронхиолы, альвеолярные протоки, альвеолярные сакулы, альвеолы);
- формирование альвеоло-капиллярной мембраны к 19-20 неделям внутриутробного развития;
- появление альвеоцитов II порядка к 20 недели гестации (продукция ими сурфактанта ничтожно мала)

Таким образом, до 20 недели жизни легочной интерстиций плода не готов к обеспечению диффузии газов дыхательной смеси, а соответственно к обеспечению тканей кислородом.

Терминальная стадия продолжается с 24 до 36 неделю беременности. Очень важный этап для дальнейшего существования ребенка:

- обнаруживаются альвеоциты I порядка, участвующие в газообмене (к 24 неделям беременности);
- формируются относительно полноценные альвеолы (между 30-36 неделями гестации);
- истончается интерстиций легочной ткани.

К рождению у ребенка уже сформировано 50 миллионов альвеол. Однако на этом не заканчивается их формирование: у взрослого около 300 млн. альвеол. Принято говорить об окончательной альвеоляризации только к 18 месяцам жизни (считая от срочных родов). Не исключено, что альвеолярная

стадия обладает некоторым потенциалом даже после окончания основной фазы альвеоляризации, а легочное микрососудистое русло продолжает развитие параллельно с ростом легких ребенка.

Еще одна важная анатомическая особенность легких плода и новорожденного. Это отсутствие коллатералей, позволяющих воздуху попадать дистальнее места обструкции, что обуславливает нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений, повышает риск ателектазов и эмфиземы.

Исходя из выше сказанного, не сложно представить насколько готов к эффективной вентиляции ребенок родившийся досрочно. Что задерживает созревание легких? Основными причинами незрелости респираторного тракта считаются:

- снижение уровня кортикостероидов и тиреолиберина по каким либо причинам у матери;
- снижение объёма амниотической жидкости: олигогидроамнион, разрыв плодных оболочек;
- уменьшение объема грудной полости (диафрагмальная грыжа, кисты, опухоли грудной полости);
- дискоординация дыхательных движений новорожденного вследствие внелегочных причин (пороки развития нервной системы, сердца, дыхательной мускулатуры, каркаса грудной клетки);
- инфекционный фактор и воспаление;
- метаболические нарушения (наиболее часто – гипогликемия);
- нарушения газового состава крови у матери.

Таким образом, переход к внеутробному существованию недоношенного, а зачастую и незрелого ребенка предъявляет повышенные запросы к газообмену. Искусство неонатолога подобно канатоходцу на одном конце шеста у которого гипоксия тканей, а на другом гипероксия, волюмо- и баротравма дыхательных путей. Благодаря профессионализму врачей, применению раннего назального СРАР и пациент-триггерной вентиляции на фоне введения сурфактанта новорожденные выживают. В то же время остается высоким процент формирования БЛД.

Частота БЛД варьирует, что связано с неоднозначной трактовкой диагноза и различным контингентом больных. Это требует унифицированного подхода к формированию диагноза, а по результатам рандомизированных мультицентровых исследований БЛД заболевают 17-57% недоношенных, из них наибольший удельный вес занимают дети с экстремально низкой массой тела. Частота бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных составляет 30-80%, однако может наблюдаться у доношенных новорожденных.

Определение бронхолегочной дисплазии впервые данное Northway в 1967 году, как хроническое заболевание недоношенных, которые находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с жесткими параметрами в настоящее время претерпело значительных изменений. По сей день ведется углубленный

поиск и обобщение патогенетических механизмов формирования БЛД. До настоящего времени проблемой является ретроспективность устанавливаемого диагноза. В 2001 году были опубликованы новые диагностические критерии БЛД, ставшие результатом консесуальной конференции, организованной National Institute of Health, согласно которым недоношенные, получающие кислород более 28 дней, или 36 недель постконцептуального периода страдают БЛД.

Бронхолегочная дисплазия – хроническое заболевание, возникающее вследствие нарушения восстановления поврежденной легочной ткани. Принято выделять классическую и «новую» БЛД. Классическая БЛД - хроническое обструктивное заболевание легких, возникающее вследствие повреждения легких кислородом, давлением, объемом, ведущее к воспалительному поражению дыхательных путей, фиброзу и эмфиземе. Первоначально БЛД рассматривалась как результат повреждающего действия кислорода и искусственной вентиляции на легкие новорожденного, что нашло отражение в классической формуле A.Philip (1975): «кислород+давление+время».

В настоящее время классическую БЛД редко увидишь у новорожденных с массой тела больше 1200 гр. и гестационным возрастом более 30 недель. Мягкая техника режимов вентиляции, применение кортикостероидов антенатально, сурфактантная терапия уменьшили развитие серьезных повреждений легочной ткани, а в частности тотальное фиброзирование легочной ткани у доношенных и недоношенных новорожденных.

Исследователи наблюдают случаи минимального повреждения легких у детей, хотя пациенты требуют длительной оксигенотерапии и медикаментозной поддержки в течение первых 7-ми лет жизни.

У детей с очень низкой массой тела все чаще имеет место новая БЛД – паренхиматозное легочное заболевание, характеризующееся нарушением роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения у детей с очень низкой массой тела при рождении.

Следует отметить, что факт преждевременных родов не всегда обязателен для развития БЛД. Доношенные дети, требовавшие ИВЛ с длительной экспозицией и высокими концентрациями кислорода при лечении врожденных пороков сердца или пневмонии, поражений центральной нервной системы также нередко развивают БЛД. Таким образом, в настоящее время о БЛД можно говорить как о мультифакторном процессе с достаточно разнообразной клинической картиной, требующей дальнейших научных поисков причин формирования БЛД и ведения таких больных.

Ключевые звенья патогенеза БЛД:

1. Незрелость легочной ткани: дефицит сурфактанта, нарушение функции альвеоло-капиллярной мембраны, отсутствие коллатералей; незрелость антиоксидантной системы приводит к спаданию альвеол, микроциркуляторным нарушениям в легочной ткани, формированию воспаления. Эти особенности являются основными в понимании того, почему так трудно контролировать

воспалительный процесс у данной категории больных. Более того, регуляция репаративных процессов неполноценна, что приводит к фиброзированию пораженных участков легких.

2. Гипероксия в дыхательных путях. Индуцированное кислородом повреждение легких возникает опосредованно через гиперпродукцию токсических радикалов. Основным звеном патогенеза БЛД при кислородотерапии является дисбаланс в системе «оксиданты – антиоксиданты», выражающимся в относительном избытке активных форм кислорода в сочетании с недостаточной эффективностью системы антиоксидантной защиты. Вместе с тем активные формы кислорода генерируются, как за счет использования высоких концентраций кислорода во вдыхаемой смеси при ИВЛ, так и их образования клетками, участвующих в процессе воспаления. Оксиды кислорода вызывают значительное повреждение ткани легких за счет нарушения функционирования различных ферментных систем, инактивации ингибиторов протеаз, угнетения синтеза ДНК и сурфактанта, а также инициации перекисного окисления липидов. Перекисное окисление липидов приводит к увеличению проницаемости липидного биослоя мембран, что обуславливает разобщение процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях, следствием которого является энергетическое голодание клеток и их гибель. Известно, что оксиданты стимулируют NFκB, которые в свою очередь активируют гены ответственные за синтез IL-1, IL-8, ФНО-α и других провоспалительных цитокинов, что приводит к привлечению нейтрофилов и эскалации генерации активных форм кислорода. Последние способствуют высвобождению матриксных металлопротеиназ и повышают коллагеназную активность, что ведет к разрушению компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Одним из основных ростовых факторов, приводящих к фиброзированию ткани легких является TGF-β содержание которого, в легких детей с БЛД повышено. Важно, что в неактивном состоянии этот фактор присутствует в достаточных количествах в ткани легких здоровых людей и способен активироваться свободными радикалами. Таким образом, активные формы кислорода играют важную роль в инициации процессов фиброгенеза за счет активации TGF-β. Другими потенциально негативными эффектами активных форм кислорода являются нарушение реактивности сосудов легких, приводящее к усилению внутрилегочного шунтирования деоксигенированной крови и замедление клиренса вазоактивных соединений (серотонин, норэпинефрин, эйкозаноиды и др.). Это способствует усилению нарушения функции легких у пациентов группы риска по развитию БЛД.

3. Волюмотравма является результатом перерастяжения структур легкого, обусловленного использованием неадекватно большого дыхательного объема в процессе ИВЛ. Повреждение легких возникает из-за «растяжения» альвеол, дыхательных путей, базальной мембраны и эндотелия капилляров. Проницаемость капилляров повышается, что вызывает диффузию жидкости, белка, клеток крови сначала в интерстиций, а потом и в альвеолярное

пространство. Это ведет к отеку и воспалению ткани легкого. Кроме того, повреждение альвеоло-капиллярного барьера приводит к попаданию медиаторов воспаления и инфекционных агентов в кровяное русло с исходом в системный воспалительный ответ и поражение других систем организма. Не меньшее значение в формировании БЛД придается баротравме. Хотя результаты некоторых экспериментальных исследований, проведенных на животных, указывают на меньшую повреждающую ее способность при ИВЛ по сравнению с неадекватно большим дыхательным объемом.

4. Инфекция. Контаминация дыхательных путей *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, цитомегаловирусом, ассоциируется с высоким риском развития БЛД по сравнению с неинфицированными. Указанные возбудители могут вызывать хориоамнионит, преждевременные роды, а также легочные поражения (воспаление, сопровождающееся гиперреактивностью бронхов, инактивацию сурфактанта). Генетически чужеродный материал индуцирует иммунный ответ с активацией продукции TNF α , IL-1, IL-6 IL-8 IL-11. Персистирующая воспалительная реакция влияет на физиологическую последовательность факторов пульмонального роста и дифференцировки, и ведет к патологическому развитию легких с нарушением альвеолизации и васкуляризации, репарация при этом происходит посредством пролиферации фибробластов.

5. Респираторные расстройства, по поводу которых проводится ИВЛ:

- первичные (синдром дыхательных расстройств и др.)
- вторичные (врожденные заболевания сердечно-сосудистой системы, чаще врожденные пороки сердца с обогащением малого круга кровообращения)

Показано, что открытый артериальный проток (ОАП) ведет к увеличению объема крови, протекающего по легочному стволу. Это является причиной развития интерстициального отека, снижения комплайнса легких и увеличения резистентности дыхательных путей. Результаты некоторых исследований продемонстрировали ассоциацию между ОАП и развитием БЛД, особенно у детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Нозокомиальная инфекция потенцирует эффекты ОАП в генезе данной патологии.

6. Наследственная предрасположенность – генетически детерминированный дефицит протеина, В-сурфактанта, большая частота бронхиальной астмы и хронических неспецифических заболеваний легких среди родственников, атопия в семье, расовая принадлежность (белая раса), мужской пол, вероятно, обуславливают формирование БЛД. Санкт-Петербургскими учеными рассматривается версия генетической предрасположенности к гиперпродукции соединительной ткани. На животных моделях, с помощью выделения гена, было показано, что такие факторы роста фибробласта, как фактор-10, Vmр-4, и NKx2.1, является обязательным в раннем развитии легкого. Эта морфорегуляторная схема передачи сигналов на ранних этапах развития легкого будет одинаково важна и более сложна на ранних этапах развития альвеолярного аппарата и легочных сосудов. Новейшие

технологии, позволяющие регулировать гены в точные временные промежутки развития, обеспечат критическую информацию об эффектах этих специфических генов, отвечающих за развитие легкого на различных стадиях лечения БЛД.

7. Неадекватное питание. Установлено, что состояние нутритивного статуса и обеспеченность витамином А влияют на процессы дифференцировки, регенерации и реэпителизации в бронхолегочной системе. Некоторые исследователи свидетельствуют об ассоциации этих факторов (недостаточное питание и дефицит витамина А) с развитием БЛД.

Существуют два исхода воспалительного процесса на стадии формирования БЛД. Первый, как отмечалось выше – восстановление нормальной структуры ткани легких и нормализация их функции. Второй – фиброзирование, приводящее к длительному нарушению функции легких. В различных регионах легких у одного и того же человека эти два процесса протекают с различной скоростью, конкурируя между собой, что и объясняет неравномерность их поражения.

Результаты цитологического исследования бронхоальвеолярного лаважа у детей с БЛД в динамике показали, что воспалительный процесс в легких персистирует длительно – в течение первых семи лет жизни. Причем активность воспалительного процесса может увеличиваться за счет рецидивирующих респираторных инфекций характерных для детей с БЛД в стадии хронической болезни. Клетки воспаления в эту стадию заболевания являются основным источником активных форм кислорода. В то же время альвеолярная стадия развития легких продолжается постнатально с наибольшей интенсивностью процесса альвеоляризации на первом году жизни. Поэтому, персистенция воспаления у детей с БЛД может вести к дополнительному повреждению ткани легких и нарушению их развития, обуславливая тяжесть течения и неблагоприятные исходы болезни.

Известно, что у 76% детей с тяжелой БЛД развивается легочная гипертензия с последующим формированием легочного сердца. Легочная гипертензия и недостаточность кровообращения при БЛД служат основной причиной ранней смертности выживших в неонатальный период больных. Патогенетические основы легочной гипертензии заключаются в формировании участков гиповентиляции легких за счет их ателектазирования, фиброзирования альвеол, что повышает тонус мелких артерий. Данная реакция описана как рефлекс Эйлера-Лильестранда. В нормальных условиях он обеспечивает приспособление легочного кровотока к интенсивности вентиляции легких. Если альвеолярная гиповентиляция возникает в обширных отделах - наступает генерализованное повышение тонуса артериол, развивается легочная гипертензия. Повышение тонуса в артериальной системе малого круга кровообращения может наступать и в результате усиления функции симпатической иннервации по отношению к сосудам малого круга кровообращения, что также может вести к развитию стойкой легочной

гипертензии. Длительное повышение давления в легочной артерии приводит к гипертрофии, а с течением времени, при повторных обострениях бронхолегочной инфекции - к дилатации и недостаточности правого желудочка, что утяжеляет течение заболевания и зачастую обуславливает смертность при бронхолегочной дисплазии.

На ранних этапах формирования хронического легочного сердца в условиях начальной стадии дыхательной недостаточности преобладают компенсаторно-приспособительные реакции. Они обеспечиваются большой площадью альвеолярной и капиллярной поверхности легких, силой сердечной и дыхательных мышц. Происходит перераспределение гемодинамической нагрузки на сосудистую систему верхних и частично средних отделов легких, за счет открытия недействующих резервных сетей капилляров. Этот механизм у незрелых детей несовершенен, поэтому очень быстро наступает запустевание артериол и редукция капиллярной сети. Мелкие артерии и артериолы приобретают усиленный эластический каркас, гипертрофируется мышечный слой, появляются так называемые артерии замыкающего типа. Вены не гипертрофируются, наблюдается их расширение и дистония веноулярного отдела, склероз и запустевание лимфатических терминалей. В интима ветвей второго и третьего порядка развиваются атеросклеротические процессы, являющиеся характерным признаком легочной гипертензии. Легочной ствол постепенно расширяется. Все эти изменения способствуют возрастанию сосудистого сопротивления и повышению давления в системе легочной артерии; они ведут к закономерной гипертрофии правого желудочка с постепенным истощением его энергетических возможностей. Считают, что появление клинических признаков хронического легочного сердца происходит при редукции общей площади легочных капилляров на 5-10%; сокращение ее на 15-20% приводит к выраженной гипертрофии правого желудочка; декомпенсированному легочному сердцу соответствует уменьшение поверхности легочных капилляров и альвеол более чем на 30%.

Установлена важнейшая роль эндотелия легочных сосудов в изменениях легочного кровообращения при БЛД. Известно, что эндотелий сосудов легких продуцирует три мощные вазодилатирующие субстанции: простаглицлин – продукт циклооксигеназы, эндотелий-гиперполяризующий фактор и эндотелий расслабляющий фактор (ЭРФ). В вазодилатации большую роль играет ЭРФ, ведущим действующим веществом, производным которого является окись азота – NO. Доказано, что уменьшение вазодилатации при гипоксии может быть обусловлено как снижением освобождения ЭРФ, так и уменьшением восприимчивости сосудов гладких мышц к этой субстанции. NO синтезируется под воздействием L-аргинина и путем ряда превращений и воздействия на циклический 3,5-гуанилатмонофосфат вызывает расслабление сосудов. При длительной гипоксии у больных с БЛД эндотелиальные функции релаксации существенно снижаются, что служит причиной сужения сосудов легких и возникновения легочной гипертензии. Наконец, получены важные данные о

роли ренин-ангитензин-альдостероновой системы при бронхолегочной дисплазии. Установлено, что уровень ангиотензинпревращающего фермента и компонентов ренин-ангитензин-альдостероновой системы нарастает параллельно увеличению степени гипоксии и способствует ремоделированию сосудов малого круга кровообращения.

Несмотря на то, что изучение БЛД у детей проводится на протяжении десятков лет, до настоящего времени все еще нет окончательной ясности по этому вопросу, но его решение поможет снизить инвалидизацию и повысить качество жизни детей с данной патологией.

По результатам патологоанатомических данных, выделяют четыре стадии развития классической БЛД у новорожденных, совпадающие с рентгенологическими находками (табл.2.7.).

В отношении IV (хронической стадии) БЛД существует целый ряд научно-практических проблем. Как уже говорилось, не всегда патоморфологическими основами БЛД является распространенный фиброз и кардиомегалия. Патоморфология БЛД может ограничиться задержкой альвеоляризации и микрососудистого развития, а в некоторых случаях закончиться нормальной репарацией легочной ткани, при отсутствии персистирующего воспаления.

Таблица 2.7.

Стадии течения классической БЛД у новорожденных (W.Northway, 1967)

Стадия	Возраст	Морфологические изменения	Рентгенологические изменения
I	2-3дни	Классический острый респираторный дистресс-синдром	Нодозно-ретикулярная сеть, воздушная бронхограмма
II	4-10 Дней	Некроз и регенерация альвеолярного эпителия, персистирующие гиалиновые мембраны, некротический бронхиолит, отек интерстиция	Уменьшение прозрачности легкого, нечеткость контуров сердечной тени
III	10-20 Дней	Транзиторная фаза, бронхиолярная эмфизема, ателектазы	Мелкокистозные просветления «губка», «пузыри»
IV Хроническая	21-28 дней и более	Ателектазы, фиброз, эмфизема	Линейные уплотнения, чередующиеся с зонами просветления, эмфизема, кардиомегалия

Клинически заподозрить развитие БЛД не сложно. Во-первых, данные анамнеза указывают на преждевременные роды, низкую массу тела при рождении, синдром дыхательных расстройств с первых часов жизни, ИВЛ с

жесткими параметрами более 3-х суток, кислородозависимость не менее 1 месяца, повторные обструктивные нарушения. Во-вторых, такие клинические симптомы как кашель и стойкие физикальные изменения, нарастание обструктивных нарушений при наложении вирусной инфекции, признаки скрытой дыхательной недостаточности, выявляемой при нагрузке – сосании, плаче, движении, а также в покое. В-третьих, рентгенологические изменения, свидетельствующие в пользу фиброза, в виде деформации и локального усиления легочного рисунка или легкой завуалированности легочных полей, чередующиеся с участками вздутия легочной ткани. В-четвертых, клинические и инструментальные признаки легочной гипертензии: смещение границы сердца вправо, обнаружение сердечного толчка, акцент II тона над легочной артерией (появляется когда давление в легочной артерии повышается не менее чем в 2 раза). По данным ЭКГ выявляются: отрицательные зубцы T в V₁, V₂, V₃; угол QRS > 90°; 100R/ R+S в V₅ < 50; амплитуда зубца P_{II} > 2мм; 100R/ R+S в II > 20; 100R/ R+Q в aVR < 50; 100R/ R+S в V₁ < 50. При рентгенологическом обследовании расширение ствола легочной артерии и ее правой и левой ветви, увеличение контура правого желудочка. ЭХОКГ признаки формирования хронического легочного сердца: гипертрофия и/или дилатация правого желудочка, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки в диастолу в сторону левых отделов, D-образная форма левого желудочка, увеличение трикуспидальной регургитации. Критерии ДпэхоКГ: в легочной артерии увеличивается степень систолического ускорения потока и сокращается время его ускорения; измерение скорости трикуспидальной регургитации; расчет среднего давления в стволе легочной артерии по времени ускорения потока. Лабораторные данные отражают хроническую природу заболевания.

Оценка тяжести течения БЛД представлены ниже (табл.2.8.).

Таблица 2.8.

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	Умерено выражены, усиливаются при присоединении вирусной инфекции	Выражены значительно
Отставание в физическом развитии	Нет	Умерено 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 легочной ткани	Не определяется	Локальные участки	Распространенное повышение прозрачности, 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

*Для практического использования легочную гипертензию делят на три степени: I степень – давление в легочной артерии 30-50% от аортального; II степень 51-70%; III степень более 70%.

Отметим, что диагноз БЛД правомерен у детей начиная с 28 дня жизни, и до достижения ребенком трехлетнего возраста.

В неонатальном периоде при БЛД особенно важно применение стратегии бережной вентиляции и раннего введения сурфактанта, а также адекватного питания и ухода за ребенком.

Лечение бронхолегочной дисплазии, в первую очередь, должно быть основано на адекватной калорийности питания 120-140 и иногда и 180 ккал/кг/сутки, 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. Потребности в витамине А должно составлять 1500 МЕ/сут. Витамин А участвует в нормальном росте и дифференцировке эпителиальных клеток, поэтому при его дефиците последовательность патологических изменений такая же как и при БЛД (некротический трахеобронхит – сквамозная метаплазия – снижение растяжимости легких). В то же время исследование применения витамина А в терапии БЛД дали противоречивые результаты. Многие клиники все же назначают витамин А в суточных дозировках при тяжелой БЛД, отмечая положительные результаты.

Витамин Е в питании должен составлять 5 мг/кг/сут. Следует помнить, что в настоящее время все парентеральные препараты витамина Е исключены из общей практики из-за неудачных результатов применения, вероятно в связи с недостаточным мембраностабилизирующим действием, а введение витамина Е внутрь ассоциируется с повышением частоты некротизирующего язвенного колита, что может быть связано с высокой осмолярностью препарата. Нет

доказательств того, что витамин Е влияет на частоту или тяжесть БЛД. 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:

1. 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.

2. Для длительной диуретической терапии (до 2-2,5 месяцев) наиболее рационально использование калийсберегающих диуретиков спиронолактона (верошпирона) по 2 мг/кг/сут в 2 приема.

3. 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 3-5мг/кг болюсно, с последующим переходом на поддерживающую дозу 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.

4. Кортикостероиды. Рутинное применение дексаметазона не рекомендуется, если нет очень тяжелого поражения легких. Курс назначения стероидов 0,25 мг/кг/сут с быстрым снижением дозы и общей длительностью 5-7 дней, назначенный после 2 недель жизни при обострении заболевания.

5. Ранняя терапия ингаляционными стероидами уменьшает потребность в системных глюкокортикоидах (будесонид, флутиказон, беклометазон) – суточная доза составляет 100-400 мкг/кг через аэроочамбер или небулайзер.

6. 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 повышение 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 к 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 простаглицлинов, 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.

7. В аспекте важной патогенетической роли ренин-ангитензин-альдостероновой системы в формировании легочной гипертензии препаратами выбора являются ингибитры АПФ - каптоприл 0,1-0,5мг/кг каждые 8 часов в течение 2 месяцев.

Для лечения обострения заболевания в состав терапии 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 (теофиллин 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 x 1 раз в день в течение месяца). Важную задачу антиоксидантной защиты выполняет коэнзим-Q₁₀. Он принимает участие в синтезе АТФ, обладает мембраностабилизирующим действием.

Учитывая сохраняющуюся восприимчивость к заболеваниям легких, особенно респираторным вирусным инфекциям, целесообразно введение РСВ-иммуноглобулина в качестве сезонной профилактики (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, ДпЭхоКГ 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.

Родители больного ребенка нуждаются в эмоциональной поддержке, поскольку течение БЛД непредсказуемо, а выздоровление может быть очень медленным. 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».

Клиническое наблюдение №8

Мальчик Р., 2-х лет, находился на обследовании и лечении в пульмонологическом отделении многопрофильного стационара, с жалобами на малопродуктивный кашель, одышку, дистанционные хрипы, субфебрильную температуру, вялость, ежемесячные заболевания бронхолегочной системы

Из анамнеза жизни и заболевания известно, что ребенок от шестой беременности, протекавшей на фоне анемии, ДЦП, инфицированности туберкулезом, у биологической мамы. Роды пятые в сроке гестации 39 недель. Масса тела при рождении 3500 граммов, на искусственном вскармливании с рождения. Мальчик до года наблюдался у невролога с диагнозом: *гипоксическо-ишемическая энцефалопатия, синдром гипервозбудимости, гипертензионно-ликворный синдром*. В возрасте 1 года 4 месяцев ребенку оформлена инвалидность по поводу органического поражения ЦНС (атонически-астатический синдром со стойкими выраженными двигательными нарушениями, задержка этапов развития). Среди перенесенных заболеваний – повторные ОРВИ, обструктивные бронхиты (до 10 раз), пневмонии (3 раза). Ребенок до 1,5 лет воспитывался в доме ребенка (полных данных о биологической матери и наследственности нет), в возрасте 1 года 7 месяцев усыновлен в приемную семью.

При поступлении в клинику: состояние ребенка тяжелое за счет выраженных проявлений бронхообструктивного синдрома. Мальчик отстает в психомоторном развитии: стоит неустойчиво, ходит с поддержкой, произносит отдельные слоги, пытаясь соединить их в слова, понимает обращенную к нему речь. При осмотре обращает внимание фенотип ребенка: макросомия, выступающий лоб, широкая переносица, короткая шея, низкорасположенное пупочное кольцо, короткие пальцы, остаточные проявления перенесенного рахита в виде “браслетов”, “реберных четок”. Не лихорадит. Масса тела 16 кг. Рост 84 см. ИМТ – 22,8 кг/м². Физическое развитие дисгармоничное, ожирение. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена неравномерно, с преобладанием на груди, животе, бедрах. Отеков нет. Тонус мышц и тургор тканей удовлетворительный. Кожные покровы бледные, свободные от высыпаний. Перiorбитальные тени. Слизистая зева розовая, влажная, чистая. Пальпируются подчелюстные лимфатические узлы – до 0,7-0,9 см в диаметре, подвижные, безболезненные. Носовое дыхание затруднено, слизистое отделяемое. Дистанционные хрипы. Тахипное до 40 в минуту. Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. Перкуторно над легкими коробочный оттенок легочного звука, аускультативно ослабленное дыхание, выдох удлиннен, сухие свистящие и разнокалиберные влажные хрипы с обеих

сторон. Область сердца без видимых деформаций. ЧСС 110-120 в минуту. Тоны сердца ритмичные, умеренно приглушены, короткий систолический шум на верхушке. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень +2,5 см ниже края реберной дуги, край эластичный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Стул оформлен, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Диурез адекватный.

Данные дополнительных исследований:

- В клиническом анализе крови: относительная лимфопения (38%), умеренный лейкоцитоз ($13,5 \cdot 10^9/\text{л}$).
- Клинический анализ мочи – в норме.
- В мазке из зева на флору и чувствительность к антибиотикам: *S. viridans* значительный рост (10^7), грибы рода *Candida* $5 \cdot 10^4$ КОЕ, *N.haemolyticum* значительный рост (10^7).
- В носоглоточном смыве на вирусы выявлен РС – вирус.
- Биохимическое исследование крови: креатинин крови – 55,9 (N 27-62 мкмоль/л), мочевины крови – 5,38 (N 1,8 – 6,4 ммоль/л); фосфор – 1,58 (N 1,45-1,78 ммоль/л); магний – 1,0 (N 0,7 – 0,95 ммоль/л); кальций – 2,2 (N 2,02-2,6 ммоль/л); глюкоза крови – 5,5 ммоль/л.
- Биохимическое исследование функций печени: АЛТ-24,2 МЕ/л (N 5-30 МЕ/л), АСТ-21,6 МЕ/л (N 7-40 МЕ/л), общий билирубин 9,9 мкмоль/л (N 8,6-20,5 мкмоль/л), связанный – 3,3 мкмоль/л (N до 5,1 мкмоль/л), свободный – 6,6 мкмоль/л (N до 15,4 мкмоль/л).
- Пилокарпиновая проба: Na^+ – 27,2 ммоль/л.
- Иммунограмма: лейкоциты $13,5 \cdot 10^9/\text{л}$ (N 7,9-8,5 $\cdot 10^9/\text{л}$), лимфоциты- 30% (N 34-38,5%), лимфоциты абс.ч -4,1 (N 2,6-3,2 $\cdot 10^9/\text{л}$), СД₃ -68% (N 66-76%), СД₃ абс.ч -2,79 (N 1.4-2.0 $\cdot 10^9/\text{л}$), СД₂₂ - 28% (N 17-31), СД₂₂ абс.ч - 1,15 (N 0.13-0.87 $\cdot 10^9/\text{л}$), СД₄ -41% (N 33-41%), СД₈ -26% (N 27-35%), СД₄/СД₈ - 1,57 (N 1.1-1.4), СД₁₆ - 22% (N 9-16%), IgA -0,90 г/л (N 1.24±0.45 г/л), IgM -1,26 г/л (N 0,65± 0,25 г/л), IgG -6,8 г/л (N 9,23 ± 2,56 г/л), IgE - 64,76 МЕ/мл (N 50 МЕ/мл), 44 % фагоцитир. нейтроф (N 40-90%), фагоцит. кол-во 1,7 (1-2), комплемент СН 50-68 (N 40-80), НСТ-тест спонт -27 % (N 8-12 %).
- Анализ крови на гормоны щитовидной железы: Т₄ свободный – 10,6 пмоль/л (при норме 10-23,2); тиреотропный гормон – 5,03 мкМЕ/мл (при норме 0,23-3,4); антитела к ТПО – 12 (в норме до 30 МЕ/мл);
- инсулин (ИФА) – 24,65 мкМЕ/мл (при норме 3-15).
- ИФА суммарные антитела к гельминтам: лямблии, токсокары, аскариды АТ IgG – отрицательный;
- ИФА: IgM: ЦМВ (0.12), Chlamydia pneumoniae (0.10), Mycoplasma pneumoniae (0,07) – отрицательный;

- IgG: ЦМВ (0,97 – положительный), Chlamydia pneumonia (0.08), Mycoplasma pneumonia (0,05) отрицательный;
- Рентгенография органов грудной клетки: легочные поля повышены в прозрачности. Легочный рисунок усилен, обогащен с обеих сторон. Корни расширены, малоструктурны. Синусы свободны. Сердце – в пределах нормы.
- УЗИ: печень увеличена (вертикальный косой размер 96 мм (N- до 85)), край острый, контуры острые, структура однородная, эхогенность не изменена. Желчный пузырь: 46×16мм, перегиб дна и шейки, стенка не утолщена, холедох норма, камней нет. Поджелудочная железа – без особенностей. Селезенка: 71×32 мм, не увеличена. Почки – правая 61×26 мм, левая 63×35 мм, паренхима 13 мм, однородная, ЧЛС не расширена, камней нет. Мочевой пузырь норма.
- ЭКГ: синусовая брадикардия. ЧСС = 72 уд. в минуту. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.
- ДпЭхоКГ: выявлен лево-правый шунт (d=2,5 мм) в средней трети МПП. Функционирующее овальное окно. Аномальная хорда левого желудочка.
- Ультразвуковое исследование щитовидной железы. Объем щитовидной железы несколько превышает нормативные значения, но не является гиперплазией для данного физического развития, эхоструктура не изменена.
- ЭхоЭГ: Мэход=Мэхос=70 мм. Ширина М-эхо 6,5. Смещения не выявлено. Признаки ликворной гипертензии.
- Нейросонография. Декомпенсированная внутренняя гидроцефалия (Дбж – 53-55 мм, Д 3ж – 23 мм, МП щель 3-4мм) Субатрофия вещества полушарий в перивентрикулярных зонах. Симметрия в норме.
- Бронхоскопия: трахеобронхомаляция. Двусторонний диффузный катарально-гнойный эндобронхит.
- При компьютерной томографии органов грудной клетки, проведенной в спиральном режиме шагом 3 мм, и на мультипланарных реконструкциях очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Имеют место субплевральные уплотнения паренхимы легких, больше справа. Трахея и крупные бронхи проходимы. Просвет трахеи в форме вытянутого овала. Легочный рисунок несколько усилен за счет сосудистого компонента. Корни легких не расширены. Медиастинальные и бронхопульмональные лимфоузлы не увеличены. свободной жидкости в плевральных полостях нет. Тень средостения не расширена. Костно-деструктивных изменений не выявлено. *Заключение:* описанные изменения паренхимы легких, вероятно, поствоспалительного генеза.

Консультации специалистов:

- Невролог: врожденная патология ЦНС, субкомпенсированная гидроцефалия с нижним парапарезом, задержкой психомоторного развития.

- Эндокринолог: гипоталамическое ожирение. Субклинический гипотиреоз. Гиперинсулинизм.
- Иммунолог: данных за ИДС нет.
- Офтальмолог: ангиопатия сетчатки по гипертоническому типу обоих глаз.
- Фтизиатр: мальчик не инфицирован МБТ. В настоящее время данных за активный туберкулезный процесс нет.

Таким образом, на основании проведенного обследования был установлен клинический диагноз: *Врожденная аномалия строения трахеобронхиального дерева: трахеобронхомалация. Вторичный хронический бронхит с синдромом бронхообструкции, период обострения. РС-вирусная инфекция. Дыхательная недостаточность I ст.*

Сопутствующий диагноз: *Врожденная патология ЦНС, субкомпенсированная гидроцефалия с нижним парализмом, задержкой психомоторного развития. Гипоталамическое ожирение. Субклинический гипотиреоз. Гиперинсулинизм. Ангиопатия сетчатки по гипертоническому типу обоих глаз. Функционирующее овальное окно. Аномальная хорда левого желудочка. Аномалия строения желчного пузыря.*

Ребенку проведено лечение: стол «детский»; учитывая тяжесть и затяжной характер заболевания ребенок получил 2 курса антибактериальной терапии (цефограм + амикацин, затем левоцин); противовирусная терапия (виферон); дезинтоксикационная терапия; с целью улучшения дренажной функции легких ребенок получал внутривенную инфузию с эуфиллином и дексаметазоном, лазолекс внутривенно, в-адреномиметики ингаляционно (вентолин, беродуал), ингаляционные стероиды (фликсотид, пульмикорт); антигистаминная терапия (лоратадин); противогрибковую терапию (флуконазол); пробиотики (флувир); физиотерапия – КУФ носа и зева, ЭВТ на грудную клетку, спелеотерапия, цуботерапия, массаж, ЛФК.

В динамике проявления бронхообструктивного синдрома купированы, общее состояние ребенка стабилизировалось. Ребенок выписан под наблюдение педиатра, пульмонолога, невролога, эндокринолога по месту жительства с рекомендациями: диета №8, 1200 ккал/сут, ограничить легко усвояемые углеводы; контроль анализа крови на ТТГ, Т4 св., а/т к ТПО через 1 месяц с повторной консультацией эндокринолога; повторная консультация невролога через 2 недели с целью решения вопроса о проведении МРТ головного мозга и поясничного отдела спинного мозга, с последующей консультацией нейрохирурга; консультация генетика. Медикаментозное лечение: L-тироксин 12,5 мкг x 1 раз в день – 10 дней, затем 25 мкг x 1 раз в день - постоянно утром до завтрака; бронхомунал 3,5 мл 1 раз в день – 10 дней, затем 20 дней перерыв – курс 3 месяца; Магне В6 ¼ таблетки x 2 раза в день – 1 месяц; армадин 0,125 по 1/3 табл x 2 раза в день – 1 месяц; внутримышечно кортексин 5 мг x 1 раз в день - №10.

Особенности ведения данного пациента обусловлены сочетанием врожденной аномалии строения трахеобронхиального дерева, что обусловило рецидивирующее течение БОС у ребенка с хронической соматической патологией других органов, поражением эндокринной системы и ЦНС.

При рецидивировании БОС всегда необходимо исключать врожденную патологию бронхов.

Литературная справка по клиническому наблюдению №8

Пороки развития бронхов и легких известны давно, но до середины XX века они описывались преимущественно как казуистические наблюдения. По мере накопления опыта было установлено, что врожденные аномалии легких встречаются нередко, их распространенность в детской популяции составляет от 4,6 до 20%. Врожденные пороки развития - это стойкие морфологические изменения органа или организма, выходящие за пределы вариаций их строения и возникающие внутриутробно в результате нарушений развития зародыша, плода. Подавляющее большинство пороков развития связано с наследственной патологией. С действием тератогенных факторов связано лишь 3-5% всех пороков развития. Пороки легких и бронхов могут быть результатом отклонений в развитии на всех стадиях формирования органа: между 3-й и 6-й неделями эмбрионального развития, когда на первичной кишке появляется дивертикул трахеи, между 6-й и 16-й неделями, когда происходит быстрое деление бронхов, после 16-й недели, когда начинается активное формирование альвеолярного аппарата. В пользу врожденного генеза бронхолегочного поражения свидетельствуют аномалии и пороки других органов, а также явные аномалии в том же или другом легком. Особую группу составляют множественные пороки развития, индуцированные численными и структурными мутациями хромосом.

Согласно международной классификации пороков развития ВОЗ и МКБ-10, пороки развития дыхательной системы делятся на пороки развития гортани, трахеи, бронхов и легких, классификация которых изложена далее (таб. 2.9.).

Трахеобронхомалиция (ТБМ) – врожденная слабость стенки трахеи и (или) крупных бронхов, связанная с патологической мягкостью их хрящевого каркаса. В отличие от трахеобронхомегалии при трахеобронхомалиции не наблюдается резкого расширения трахеи и бронхов. Различают диффузную и локальную ТБМ. При локальной форме наблюдаются только функциональные стенозы трахеи. Диффузные формы не имеют четко очерченной клинической картины. Редко могут наблюдаться симптомы стеноза трахеи и главных (чаще левого) бронхов. При стертых в клиническом отношении формах имеющаяся трахеобронхиальная дискинезия может привести к хроническому воспалению

дыхательного тракта и формированию стойких бронхолегочных изменений. ТБМ может сочетаться с другими врожденными поражениями легких. У детей первого года жизни описана обратимая форма этой патологии, клинически проявляющаяся в виде стридорозного дыхания, при которой одновременно обнаруживается мягкость хрящей гортани и ушных раковин. Симптомы болезни при такой форме исчезают на 1-2-м году жизни. Трахеобронхоскопия позволяет выявить патологическую подвижность стенок трахеи и (или) главных бронхов; на выдохе возникает резкое сужение просвета трахеи, который может принимать различную форму (щелевидную, серповидную и др.).

Таблица 2.9.

Пороки развития дыхательной системы (МКБ-10).

Распространённые пороки развития стенки трахеи и бронхов	Трахеобронхомегалия (синдром Мунье-Куна)
	Трахеобронхомалация
	Синдром Уильямса-Кемпбелла (синдром баллонизирующих бронхоэктазов)
	Бронхомалация
Ограниченные пороки развития стенки трахеи и бронхов	Бронхиолоэктатическая эмфизема
	Кисты лёгких
	Секвестрации лёгких
Пороки развития лёгочных артерий, вен и лимфатических сосудов	Синдром Картагенера

Лечение симптоматическое, консервативное. Хирургическое лечение показано в случаях осложнений со стороны легких (кровоотечение, нагноительные процессы).

ГЛАВА III. СЛОЖНЫЙ ПАЦИЕНТ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Клиническое наблюдение №9

Больной П., 18 лет, переведен с жалобами на боли в животе, головные боли, бессонницу, слабость, увеличение живота в объеме, желтушное окрашивание кожи и склер из хирургического стационара.

Из *анамнеза* известно, что в течение месяца появились *жалобы* на чувство дискомфорта в животе, тошноту, рвоту, боль в правом подреберье, затрудненное дыхание, желтушность кожных покровов. Госпитализирован в хирургический стационар, где на основании биохимических, вирусологических исследований, УЗИ ОБП, ЭФГДС, лапароскопии с проведением биопсии печени (хронический активный гепатит с переходом в цирроз печени, в воспалительных инфильтратах местами большое количество плазматических клеток) был выставлен диагноз: *Хронический активный аутоиммунный гепатит с переходом в цирроз печени с синдромом портальной гипертензии, печеночная недостаточность. Асцит. Печеночная энцефалопатия.*

Анамнез жизни ребенок от I беременности, протекавшей на фоне токсикоза, угрозы прерывания в 16 недель. Роды в сроке 40 – 42 недели, со стимуляцией. Масса тела при рождении 4100. Рос и развивался соответственно возрасту. В 3 года операция - грыжесечения (паховой грыжи), в 5 лет - артроз коленных суставов, в 7 лет – хирургическое удаление гемангиомы правой нижней конечности. С 10 лет головные боли, частые носовые кровотечения. В 4-м классе мать отмечает затруднение запоминания и воспроизведения, нарушение концентрации внимания, стал плохо учиться в 6-7-м классах, потерял интерес к учебе, с трудом окончил 9 класс. Мальчик неоднократно находился на обследовании и лечении в профильных учреждениях, наблюдался у психоневролога

Подросток систематически употребляет алкоголь и энергетические напитки до 4-х литров в сутки.

Семейный анамнез: у отца – хронический алкогольный гепатит.

При поступлении подросток астенического телосложения, высокорослый. Обращают на себя внимание проявления соединительно-тканной дисплазии: черепно-лицевые дисморфии, сколиотическая осанка, удлинённые пальцы кистей, удлинение длинных трубчатых костей; снижение критики к своему

состоянию, интеллектуально-мнестическая недостаточность, эйфория. Кожные покровы сухие, бледные, с оливковым оттенком, на голенях пятна депигментации. Иктеричность склер. Пастозность век, голеней. Со стороны органов дыхания – без особенностей. Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы, тоны сердца ритмичные, приглушены. Язык влажный, чистый, складчатый. Живот увеличен в объеме за счет асцита. Печень выступает ниже края реберной дуги на 2 см., плотноватая на ощупь, край закруглен. Селезенка не пальпируется. Стул оформленный, до 3-х р/сут.

Данные лабораторных и инструментальных исследований.

- Клинический анализ крови: эритроциты $3,31 \times 10^{12}/л$ (4,0-5,0), гемоглобин 101 г/л (130-170 г/л), тромбоциты $74 \times 10^9/л$ (180-320).
- Биохимический анализ крови: АЛТ - 0,36 ммоль/час.л. ($N < 0,14$), АСТ - 0,58 ммоль/час.л. ($N < 0,14$), билирубин общий – 48,6 ммоль/л, прямой – 26,1 ммоль/л, не прямой – 22,5 ммоль/л.
- Антинуклеарный тест – антинуклеарные антитела отсутствуют.
- Острофазовые показатели: сиаловые кислоты – 115 ед. ($N 135-200$), гаптоглобин – 1,6 ($N 1,5-2,0$), СРБ – отрицательный.
- Коагулограмма (от 18.01): время свертывания – 14 мин. 15 с., время рекальцификации – 1,87 с., толерантность плазмы к гепарину – 11 мин 40 сек., фибриноген – 88,8, протромбиновый индекс – 50%, тромботест – 3 ст.
- Аутокоагуляционный тест: А- < 1% ($N 16 - 22\%$), Т1 – 8 мин. ($N 3,2 - 3,9$ мин.), Т2 – 30 мин. ($N 10$ мин.), МА – 65% ($N 93 - 163\%$), Ф – 52 мин. ($N 52 - 59$ мин.), ИИТ – 2,0 ($N 2 - 2,2$), фибриноген – 1,3 г/л ($N 2 - 4$), протромбиновое время – 56%, ретракция кровяного сгустка – 72% ($N 44 - 66\%$), адгезивность тромбоцитов – 28,8% ($N 23 - 40\%$).
- Протеинограмма: общий белок – 74,1 г/л ($N 65-85$ г/л), альбумины – 47,4%, ($N 56,6-66,8$), глобулины: $\alpha-1$ - 5,3% ($N 3-5,6\%$), $\alpha-2$ – 5,3% ($N 6,9-10,5\%$), β – 15,8% ($N 7,3-12,5\%$), γ – 26,2% ($N 12,8-19\%$), А/Г – 0,9. Креатинин крови - 0,053 – 0,1 ммоль/л ($N 0,088-0,177$ ммоль/л), мочевины крови – 3,2 - 6,6 ммоль/л ($N 3,3-6,6$ ммоль/л).
- Антинуклеарные антитела - отсутствуют, антитела к ДНК: нативные – 5,7 Ед/л ($N \leq 25$), денатурированные – 3,8 Ед/л ($N \leq 25$).
- ФЭГДС: варикозное расширение вен пищевода, эрозивная гастродуоденопатия.
- УЗИ органов брюшной полости с доплерографией– правая доля: косо-вертикальный размер 174,9 мм, край закруглен. Левая доля: кранио-каудальный размер 108,3 мм, толщина 72,7 мм, край закруглен, хвостатая доля 25,5 x 47,5 мм. Визуализация сосудов печени затруднена, сосудистый рисунок обеднен. Структура паренхимы крупнозернистая, резко неоднородная, «пятнистая», общая эхогенность диффузно снижена, внутривнутрипеченочные желчные протоки уплотнены, контрастны. Желчный

пузырь: 6,3 x 2,9 см, расположен в типичном месте, грушевидной формы, стенки равномерно утолщены до 4,5 мм. Правая печеночная вена – измерение кровотока затруднено. Средняя печеночная вена – измерение кровотока затруднено. Левая печеночная вена - кровенаполнение удовлетворительное, максимальная скорость кровотока 25,2 см/с, доплеровский спектр не изменен, кровоток гепатопетальный. Воротная вена: диаметр 10,1 мм, стенка уплотнена, скорость кровотока 16,3 см/с, спектр не изменен, пилообразный, кровоток гепатопетальный. Селезенка 12,4 x 5,5 см (не увеличена), эхоструктура среднезернистая, неоднородная за счет уплотнения стенок внутривенных сосудов, васкуляризация паренхимы умеренная, диаметр селезеночной вены 7,2 мм, максимальная скорость кровотока в вене 19,3 см/с. Почки: правая – 123 x 58 мм, левая – 122 x 64 мм, паренхима до 22 – 23 мм, экзогенность повышена, эктазий нет, камней нет, признаки удвоения ЧЛС обеих почек. Мочевой пузырь без особенностей. Заключение: Увеличение линейных размеров правой доли печени + 2,6 см, выраженные диффузные изменения паренхимы печени, признаки гепатита, не исключено формирование мелконодулярного цирроза. Снижение кровотока по печеночным венам. Допплер-признаков портальной гипертензии на момент осмотра не выявлено. В малом тазу определяется 62, 5 см³ выпота.

- Консультация невролога: дистонический синдром, когнитивные нарушения.
- Консультация эндокринолога: высокорослость.
- Консультация психиатра: деменция легкой степени.
- Консультация гематолога: гиперкоагуляция компенсаторного характера.
- Консультация окулиста: передний отрезок не изменен, преломляющие среды прозрачны, глазное дно без особенностей.

С учетом представленных данных проводился дифференциальный диагноз аутоиммунного гепатита с переходом в цирроз печени, болезнь Вильсона – Коновалова, криптогенного цирроза печени.

Пациент обследован на предмет нарушения обмена меди (болезнь Вильсона – Коновалова): уровень общей меди в крови 14,2 мкмоль/л (N 10 – 18 мкмоль/л), уровень медь мочи 14,9 мкмоль/сут. (N 0,047 – 0,55 мкмоль/сут.), церулоплазмин крови – 85,7 мг/л (N 180 – 450 мг/л). Повторно консультирован окулистом, в том числе с помощью щелевой лампы: кольца Кайзера - Флейшнера не обнаружены.

Диагноз болезнь Вильсона – Коновалова подтвержден молекулярно-генетическим методом. Результаты ДНК-диагноза: выявлена гетерозигота гена АТР7В по полиморфизму His 1069 Gln A/a.

Окончательный диагноз: *болезнь Коновалова – Вильсона (цирроз печени, обменный, мелкоузловой, сформированный, с портальной гипертензией, варикозным расширением вен пищевода, нарушением белково-синтетической функции печени; отечно – асцитический синдром, тромбоцитопения;*

токсическая нефропатия; дистонический синдром, с когнитивными нарушениями). Высокорослость. Хронический гастродуоденит (эрозивный), период ремиссии.

Пациенту был назначен купринил в дозе 250 мг/сут с постепенным увеличением дозы, витамин В₆, дюфалак, реополиглюкин, гептрал, преднизолон, урсофальк, эссенциале. Назначена специальная диета с исключением продуктов, содержащих медь: бобовые, курица, утка, говядина, субпродукты, рыба, ракообразные, шоколад, какао, орехи, ржаной хлеб, капуста – брокколи, лук, чернослив, изюм, курага, минеральная вода, содержащая медь. В динамике на фоне проводимого лечения уменьшились признаки портальной гипертензии, улучшилось общее состояние и психоневрологический статус, лабораторные показатели.

Через 2 месяца ребенок повторно поступает в стационар с жалобами на резкую слабость, заторможенность, усиление желтухи, появление кожных геморрагий, пастозность лица и голеней, пятен депигментации. Живот увеличен в объеме, положительный симптом флюктуации. В лабораторных показателях отмечались анемия, снижение функции тромбоцитов, нарушение функции печени и обмена меди. Мальчик дома самостоятельно прервал прием купринила, что и обусловило ухудшение состояния. В дальнейшем медицинские назначения контролируются средним медицинским персоналом и пациент выписывается с улучшением на 20 сутки пребывания в стационаре. На фоне лечения уменьшилась слабость, нормализовался уровень гемоглобина, тромбоцитов, общий уровень билирубина снизился до 30 ммоль/л, трансаминазы – до 1,5 норм.

Больному рекомендован пожизненный прием Д-пенициллина (Купринил) с последующей коррекцией дозы в зависимости от клинических проявлений заболевания, уровня экскреции меди с мочой, церулоплазмина крови. С учетом развития цирроза печени, портальной гипертензии рекомендована трансплантация печени по жизненным показаниям, в связи с чем ребенок направлен на обследование в Национальный институт хирургии и трансплантологии АМН Украины им. проф. А.А. Шалимова. Доза Купринила составила 500 мг/сутки. Продолжает находиться под наблюдением.

Особенностью клинического наблюдения является то, что врожденное, наследственно обусловленное заболевание началось с 10-летнего возраста, в виде медленно нарастающих психических нарушений (в виде тяжелого снижения интеллекта с грубыми нарушениями личности), на которые семья не обращала внимания. Лишь жалобы на боли в животе и иктеричность кожи заставили родителей обратиться за медицинской помощью. При сочетании патологии печени и изменений со стороны ЦНС всегда необходимо исключать наследственные нарушения обмена меди (болезнь Коновалова-Вильсона).

Литературная справка по клиническому наблюдению №9

Болезнь Вильсона-Коновалова (БВК) является полисиндромным редким хроническим заболеванием, связанным с нарушением экскреции меди из организма, приводящее к избыточному накоплению этого микроэлемента в тканях и сочетанному поражению паренхиматозных органов, и потому в клинической практике представляет большие диагностические трудности.

Болезнь Вильсона-Коновалова - синонимы гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД), гепатоцеребральная дистрофия (ГЦД); в популяции частота гомозиготного носительства (клинически проявляющегося) составляет 1:200000 населения. Распространенность гетерозиготного носительства (1:30000). При гетерозиготном носительстве отсутствуют выраженные клинические проявления болезни, отмечают лишь изменения биохимических показателей. В настоящее время известно около 600 мутаций гена АТР7В. Из них только для 400 доказана связь с развитием болезни. Болезнь развивается при гомозиготном состоянии: для возникновения болезни носителями должны быть оба родителя. При гетерозиготном носительстве у отца и матери вероятность развития болезни составляет 25%. Такая же вероятность рождения здорового ребенка и 50% вероятность рождения детей, которые будут являться гетерозиготными носителями патологического гена.

Сэмюел Вильсон, в 1912 году опубликовал работу, где дал описание клинической и патологоанатомической картины нового заболевания, характеризовавшегося сочетанным поражением печени и мозга, началом в молодом возрасте с дальнейшим прогрессированием. В 1960 г. Н.В. Коновалов предложил для данного заболевания название «гепатоцеребральная дистрофия», обосновывая это тем, что изменения в мозге при этой болезни не ограничиваются только лентикулярными ядрами, и ее проявление иногда более выражено в других отделах мозга.

Болезнь манифестирует в возрасте от 5 до 45 лет. Однако описано развитие заболевания у ребенка 2,5 лет. Ранние клинические проявления заболевания у индивидов с патологическими мутациями могут быть индуцированы неблагоприятной экологической ситуацией, и в частности хроническим мутагенным воздействием тяжелых металлов и малых доз радиации.

Причиной возникновения БВК являются мутации гена АТР7В, который локализован на 13 хромосоме в локусе 13q14.3 и кодирует медьтранспортирующую АТФ-азу Р-типа – АТР7В. В настоящее время зарегистрировано более 600 мутаций этого гена. Из них только для 400 доказана связь с развитием болезни. Генетический дефект приводит к снижению гепатоцеллюлярного выделения меди в желчь и выходу свободной меди в кровь. Кроме того, снижается скорость включения меди в церулоплазмин. Церулоплазмин – белок, который синтезируется в печени и переносит медь в крови (содержит 90 % меди крови). Медь накапливается в

печени, селезенке, почках, головном мозге, роговице, хрусталике глаза и других органах. Накопление меди в печени приводит к некрозу гепатоцитов, воспалению, фиброзу, пролиферации желчных протоков и циррозу; в головном мозге – к некрозу нейронов с образованием полостей. Наиболее частой мутацией, приводящей к возникновению БВК в европейских популяциях, является точковая мутация с.3207C>A в экзоне 14, приводящая к замене аминокислоты гистидина в положении 1069 на глутаминовую кислоту (His1069Gln). Для Европы, в том числе и России, мутация His1069Gln присутствует в 37-63 % случаев заболевания.

Существует несколько классификаций БВК.

Н.В. Коновалов (1960) выделяет 5 форм заболевания БВК:

- абдоминальную,
- ригидно-аритмогиперкинетическую (раннюю),
- дрожательно-ригидную,
- дрожательную (позднюю),
- экстрапирамидно-корковую.

J.M. Walshe и M. Yealland (1992) выделяют 4 формы: бессимптомную, абдоминальную, церебральную и смешанную.

Г.В. Сухарева (2005) сообщает о 6 вариантах развития заболевания с различной степенью поражения печени:

- печеночный (45%),
- эндокринный (22%),
- неврологический (16%),
- психоэмоциональный (7%),
- гемолитический (6%)
- почечный (3%).

Пономарев В. В. Различает три генотипических типа:

- славянский, который характеризуется неврологической симптоматикой и незначительным поражением печени;
- западный, дебютирует в 10-16 лет с первичного поражения печени и затем появлением неврологической симптоматики;
- атипичный, проявляется только снижением уровня церулоплазмينا без клинических признаков заболевания. В работе дается клиническая фенотипическая характеристика, но нет генотипической характеристики этих типов БВК.

Клиническая картина характеризуется большим полиморфизмом. Проявление симптомов очень вариабельно у каждого отдельного больного. У детей болезнь манифестирует одним из вариантов поражения печени (циррозом печени, который на ранних стадиях ни клинически, ни морфологически не отличается от аутоиммунного гепатита, фульминантной печеночной недостаточностью в сочетании с гемолизом и почечной недостаточностью), хотя практически с рождения периодически отмечается умеренно повышенный уровень трансаминаз.

Поражение центральной нервной системы характеризуется экстрапирамидными, бульбарными, псевдобульбарными нарушениями, судорожным синдромом. Нарушения поведения и психики типичны для БВК и некоторые из них могут предшествовать неврологическим и «печеночным» симптомам. Примерно у трети пациентов заболевание начинается с нарушений психики. У детей снижается успеваемость в школе, появляется импульсивность, лабильное настроение, неадекватное поведение. У детей старшего возраста наблюдается затруднение внимания, эйфория, депрессия, агрессия и антисоциальное поведение. Характерны нарушения в крови – гемолитические кризы, тромбоцитопения без спленомегалии, нарушения свертывающей системы крови. Поражение почек при болезни Вильсона-Коновалова проявляется аминоацидурией, гиперфосфатурией, гиперкальциурией, глюкозурией, урикозурией, потерей калия, дефицитом бикарбоната, почечным тубулярным ацидозом, нефролитиазом, хроническим гломерулонефритом. Нередко у таких пациентов развивается ожирение, нарушение полового развития, гирсутизм.

Предполагать болезнь Вильсона-Коновалова помогает сочетание симптомов поражения печени с неврологическими, психическими, а также другими внепеченочными признаками заболевания. Как правило, болезнь Вильсона-Коновалова диагностируется поздно, на стадии декомпенсированного цирроза печени. Причины поздней диагностики – редкость заболевания, отсутствие специфических клинко-морфологических признаков заболевания, неполный спектр диагностических тестов.

Диагноз заболевания подтверждается с помощью основных диагностических тестов – снижение уровня сывороточного церулоплазмينا менее 100 мг/л, повышение уровня меди в сыворотке крови выше 2 мкмоль/л, суточная экскреция меди с мочой $> 0,64$ мкМ/сут или > 40 мкг/сут., Д-пеницилламиновый тест, компьютерная томография, которая выявляет характерные очаги в головном мозге, а также генетическое исследование. Следует отметить, что концентрация церулоплазмينا может быть снижена у гетерозиготных носителей, при холестатических поражениях, при состояниях, сопровождающихся потерей белка с мочой или кишечным содержимым, синдроме мальабсорбции, при семейной ацерулоплазминемии. Свободная медь сыворотки, суточной экскреции меди с мочой может также увеличиваться при острой печеночной недостаточности любой этиологии, хроническом холестазе, а также в случаях отравления медью.

С учетом последних достижений генетики, появилась возможность всесторонне изучать наследственные механизмы развития болезни

Вильсона-Коновалова, если у больного обнаружены две разные мутации гена АТФ-азы 7В, или одна и та же мутация в гомозиготном состоянии, диагноз подтверждается. В Украине болезнь Вильсона-Коновалова в основном обусловлена мутацией His1069Gln в гене АТР7В. С учетом большого количества мутаций гена АТР7В отрицательный результат молекулярно-

генетического исследования на определенную группу мутаций не дает оснований исключать установленный диагноз при наличии характерных клинических и биохимических изменений.

Основными методами лечения БВК является соблюдение строгой диеты со сниженным количеством меди в рационе, назначение медьэлиминирующей терапии и, при необходимости, проведения трансплантации печени.

Полное исключение меди из рациона является невозможным, поскольку медь содержится во всех продуктах. Рекомендуются исключение продуктов, содержание меди в которых превышает 0,5 мг/100г (табл. 3.1) таких как грибы, ракообразные, моллюски, орехи, шоколад, печень и бобы.

Таблица 3.1.

Содержание меди в различных продуктах питания.

Продукт	Содержание меди (мг/г веса)	Стандартная порция	Содержание меди в порции	Продукт	Содержание меди (мг/г веса)	Стандартная порция	Содержание меди в порции
Мясные и рыбные продукты							
Рыба	0,61	120	0,07	Говядина	0,82	120	0,10
Индейка	0,71	120	0,09	Свиная печень	141,14	120	16,94
Цыпленок	0,34	120	0,04				
Яйца и молочные продукты							
Яйцо	0,8	40	0,03	Мягкий сыр	0,45	120	0,05
Сыр Чеддер	0,44	120	0,05	Молоко	0,33	120	0,04
Хлебобулочные изделия							
Хлеб из пшеничной муки	1,07	30	0,03	Кекс	0,60	30	0,02
Морепродукты							
Морские гребешки	0,27	120	0,03	Устрицы	2,89	120	0,35
Моллюски	6,08	120	0,73	Мидии	4,75	120	0,57
Крабы	7,39	120	0,89	Лобстер	36,60	120	4,39
Креветки	1,75	120	0,21				
Сладости							
Патока	43,36	15	0,65	Леденцы	1,18	15	0,02
Овощи, фрукты							
Горох	2,38	120	0,29	Консервированный яблочный сок	0,20	120	0,02
Фасоль обыкновенная	3,95	120	0,47	Авокадо	1,68	120	0,20
Соя	109	120	0,13	Изюм	1,68	30	0,05
Орехи							
Грецкие орехи	6,51	30	0,20	Арахисовое масло	8,53	30	0,26
Супы							
Луковый суп	1,49	15	0,20	Бульон из говядины	0,20	15	0,00
Грибы							
Высушенные	2,12	50	0,11	Консервированные	2,30	50	0,12
Напитки							
Чай	0,025	120	0,03	Спрайт (в бутылках)	0,004	356	0,001
Кока-Кола (в бутылках)	0,001	356	0,00	Спрайт (в банках)	0,001	356	0,00
Кока-Кола (в банках)	0,004	356	0,001	Апельсиновый сок (в бутылках)	0,003	356	0,001

Золотым стандартом терапевтического лечения является D-пеницилламин (Купринил), механизм действия которого связан с образованием легко элиминирующего хелатного соединения меди, позволяющего выводить достаточно большое ее количество. У детей доза рассчитывается 20 мг/кг массы тела в сутки, разделенная на 2-3 приема. D-пеницилламин выводит пиридоксин из организма, в связи с чем необходимо дополнительно назначать пиридоксин в дозе 25-50 мг в день. Начинают лечение с маленькой дозы – 125-250 мг с постепенным ее увеличением. Это связано с тем, что если у пациента имеются даже минимальные неврологические симптомы, то при назначении сразу большой дозы D-пеницилламина существует риск выраженного ухудшения состояния. Доза препарата адекватна, если суточная экскреция меди с мочой на фоне приема d-пеницилламина находится в интервале от 500 до 1000 мкг/сут \times 1,73 м² или 8-16 мкмоль/сут \times 1,73 м². Дозу больные должны получать пожизненно, поскольку отмена препарата приводит в течение года к развитию тяжелого или фульминантного течения заболевания с гемолитическими кризами и смерти. В фазу поддерживающей терапии она должна колебаться от 200 до 500 мкг/сут. \times 1,73 м². Побочные эффекты при лечении D-пеницилламином делятся на ранние, являющиеся в начальной фазе лечения, и поздние, развивающиеся во время поддерживающей терапии. В течение первого месяца лечения у 20% больных развиваются реакции гиперчувствительности – лихорадка, кожный зуд, сыпь и, редко, лимфаденопатия. Эти симптомы проходят после временной отмены препарата. Терапию D-пеницилламином возобновляют в минимальной дозе в комбинации с преднизолоном в дозе 20-30 мг/сут. В течение месяца дозу D-пеницилламина увеличивают, постепенно отменяя преднизолон.

Для подавления всасывания меди в кишечнике, увеличения ее экскреции в кишке широко используются препараты цинка. Для маленьких детей доза составляет 75 мг/сут в 3 приема. Основными нежелательными явлениями при применении препарата является головная боль, диспептические расстройства.

Больным с декомпенсированным циррозом печени, при фульминантной печеночной несостоятельности показана трансплантация печени.

Клиническое наблюдение №10

Ребенок А., 7 месяцев поступил в гастроэнтерологическое отделение ОДКБ с *жалобами*: на слабость, вялость, снижение аппетита, рвоту и срыгивания, обводненный непереваренный стул до 10 раз сутки, периодически жирный характер кала, потерю в массе 900 г. за 2 недели. С 1-го дня после рождения мать отмечает срыгивания. В 1,5 месяца девочка переведена на искусственное вскармливание смесь «Хумана», после чего появилась периодическая рвота 1 раз в сутки, прибавка в массе составила 300 граммов за месяц.

Осмотрена неврологом выставлен диагноз – синдром вегетативно-висцеральных проявлений, синдром тонусных нарушений, назначен риабал. Педиатр рекомендовал консультацию хирурга (о посещении специалиста данных нет). Отмечалась незначительная положительная динамика. Спустя 4 недели рвота «фонтаном» до 6 раз в сутки, дефицит массы тела 690 граммов, повышение температуры тела до 38,3°C, заподозрена острая кишечная инфекция, в связи с чем ребенок был госпитализирован в инфекционный стационар, где кишечная инфекция была исключена, диагностирован пилоростеноз и осуществлен перевод в хирургическую клинику.

Девочка была прооперирована по поводу тонкокишечной инвагинации и пилоростеноза, после проведенной операции получала антирефлюксную смесь. Рвот, срыгиваний не отмечалось. За 4 месяца прибавила в массе 1,5 кг. В 6 месяцев на фоне замены в питании смеси «Хумана» на смесь «Малыш» отмечалась тонкокишечная инвагинация, устраненная оперативным путем. Ребенок с улучшением выписан домой. На 2 сутки после выписки появились рвота и срыгивания, частота дефекаций до 10 раз в сутки, в связи с чем ребенок поступил в многопрофильный стационар областной больницы.

Из анамнеза жизни известно, ребенок родился от VI беременности, протекавшей с угрозой прерывания в сроке 11 недель гестации (находилась на сохранении). Роды III в сроке 38 недель путем кесарева сечения. Околоплодные воды светлые. Оценка по шкале Апгар 8-9 баллов. Вес при рождении 3050 г., рост 51 см, ОГ 34 см, ОГК 33 см. В роддоме проводилось УЗИ внутренних органов – без патологии. Выписана на 5 день в удовлетворительном состоянии. Из перенесенных заболеваний – ОРВИ (3 раза), острый обструктивный бронхит (2 раза), пилоростеноз, тонкокишечная инвагинация.

При поступлении состояние ребенка тяжелое за счет водно-электролитных нарушений. Самочувствие нарушено в меньшей степени. Девочка пониженного питания, масса тела при поступлении – 5510 г (дефицит массы тела – 19%). Обращали внимание фенотипические особенности: голова

гидроцефалической формы, преобладание мозговой части черепа над лицевой, расхождение костей черепа по сагиттальному шву, выступающие лобные и теменные бугры, облысевший затылок, «реберные четки», «браслетки», гипертелоризм глазных щелей, голубые склеры, широкая уплощенная переносица, развернутые ноздри, короткий фильтр, гипертелоризм сосков, низко расположенное пупочное кольцо. Большой родничок 3х3см. Кожные покровы бледные, чистые, в подключичной области справа – участок депигментации, на коже левой нижней конечности – множественные пятна кофейного цвета различного размера, появившиеся в 3 месяца. Тургор и эластичность тканей снижены. Гипотонус мышц конечностей. Язык влажный, чистый. Частота дыхания – 35 в минуту. Аускультативно в легких пуэрильное дыхание. Пульс 110 ударов в минуту. Артериальное давление 100/60 мм.рт.ст. Тоны сердца ритмичные, систолический шум на верхушке. Живот не вздут, мягкий, доступен пальпации во всех отделах. Печень выступает на 2 см ниже края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Мочеиспускание не нарушено. Стул до 6 раз в сутки, жидкая кашлица, желтый.

Данные дополнительных исследований.

- Клинический анализ крови: эритроциты – $4,5 \times 10^{12}/л$; ЦП – 0,9; Нб – 98 г/л; лейкоциты – $8,8 \times 10^9/л$; п – 43,3%, л – 46,7%, м – 10%, СОЭ – 2 мм/ч.
- Клинический анализ мочи – лейкоциты 16-18 в поле зрения, белок -1,58 г/л, эритроциты неизмененные – 1-3 в поле зрения.
- Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты – 1500, эритроцитов нет.
- Суточная экскреция белка с мочой - 0,132 г/л.
- Анализ мочи на стерильность: нет роста.
- Анализ крови на функцию печени: АСТ – 0,38 (норма 0,14); АЛТ – 0,38 (норма 0,14); холестерин – 3,1 ммоль/л (норма 3,15-6,29); β -липопротеиды 38 усл.ед. (норма 35-55); щелочная фосфатаза – 6000 нмоль/с.л (норма 1200-6300); билирубин общий – 10,2 мкмоль/л, связанный – 5,1, свободный – 5,1 мкмоль/л.
- Амилаза крови: 20,3 г/ч.л, амилаза мочи – 46,7 г/ч.л.
- Сахар крови – 4,2 – 4,6 - 3,9 ммоль/л.
- Протеинограмма: общий белок – 64,4 г/л (норма 65-85), альбумины – 74,2%, глобулины: α -1 - 3,1% , α -2 – 6,5% , β – 9,7% , γ – 6,5%, А/Г – 2,8.
- Креатинин крови – 57 мкмоль/л, мочевины крови – 4,1 ммоль/л.
- Пилокарпиновая проба – 22,6 – 22,6 – 24,2 мэкв/л.
- Электролиты крови: Na - 138,5 ммоль/л, Ca – 1,33 ммоль/л, K - 5,04 ммоль/л, Cl – 101,1 ммоль/л.
- Кортизол – 696,5 нмоль/л (N 140 – 600), 17 - ОН – прогестерон – 1,50 нг/мл (N 0,1 – 3,1), АКТГ – 23,61 ПГ/мл (N 5,0 – 60,0).
- Антитела класса Ig G к: ЦМВ – полож. ($0,75 > k \leq 0,30$), токсоплазме – отриц., ВПГ I - II типа – положит. ($0,41 > k \leq 0,28$).

- НВsAg (скрининговый тест) – отриц. ($0,032 > k \leq 0,12$), антитела к гепатиту С (суммарные) – положит. ($1,507 > k \leq 0,27$).
- Антитела класса Ig М к вирусу гепатита С – отриц. ($0,007 < k \leq 0,306$), ПЦР РНК гепатита С: отриц.
- Копрограмма: нейтральный жир – много, оксалаты – много, йодофильная флора – много, слизь – немного.
- Бактериальный посев кала на сальмонеллы: сальмонеллы не обнаружены.
- ЭКГ: ритм синусовый. Вольтаж в норме.
- ДпЭхоКГ:КДД – 26,9.мм, КДС – 18,3 мм, ТМЖП – 6,7 мм, Тзсд – 7,2 мм, объем ЛЖ – 26,0 мл, объем ПЖ – 10,2 мл, УО – 16,7 мл, ФВ – 62%, Δ Д – 0,32, Δ Р нисходящей аорты – 5,1мм рт. ст., Δ Р кл. Ао – 7,0 мм. рт. ст., Δ Р митрального клапана – 10,4 мм рт. ст., Δ Р трикуспидального клапана – 1,9 мм рт. ст., Δ Р клапана легочной артерии – 22,7 мм рт. ст. Морфология камер и сосудов изменена. Функционирующее овальное окно диаметром 2,2 мм, сброс лево – правый. Резкая гипертрофия миокарда левого желудочка. Минимальный стеноз легочной артерии. Заключение: гипертрофическая кардиомиопатия.
- УЗИ органов малого таза: матка в anteflexio 17x8 мм, правый яичник 11x мм, левый яичник 13x8 мм. Свободной жидкости в малом тазу не выявлено.
- УЗИ органов брюшной полости:печень: + 4 см ниже края реберной дуги, абсолютные размеры 11x83x51 мм, край утолщен. Структура однородная. Эхогенность повышена, перипортальная инфильтрация. Объемные образования не определяются. Воротная вена 6 мм, печеночные вены 4 мм, не расширены. Желчный пузырь: 34x14 мм, форма овоидная, стенка контрастна. Полость свободна. Холедох расширен до 5 мм, желчные протоки умеренно расширены. Поджелудочная железа: выражен метеоризм. Селезенка: + 2 см, увеличена, абсолютные размеры 66x49x34 мм. Структура однородная. Эхогенность повышена. Селезеночная вена 5 мм, не расширена. Почки: расположение обычное. Правая почка: 64x33 мм, паренхима 15 мм, утолщена, отечна. Структура смазана. Эхогенность умеренно повышена, отек пирамидок, ЧЛС умеренная пиелозктазия (7x24 мм), стенки ЧЛС рыхлые. Левая почка: 59x31 мм, паренхима 14 мм, утолщена, отечна. Структура смазана. Эхогенность умеренно повышена, отек пирамидок. ЧЛС уростаза нет, стенки ЧЛС рыхлые. Эхогенность лоханочных зон повышена. Мочевой пузырь наполнен на 2/3, слизистая интактна, полость свободна.
- Допплерография сосудов почек: левая почка: пиковая систолическая скорость кровотока (V_{ps}): ствол – 73,5, сегментарные артерии – 39,7, междолевые артерии – 25,8, V_{mP} - 45,0, конечная диастолическая скорость кровотока (V_{ed}) - 20,9, V_{min} – 20,9, индекс резистентности (RIA) – 0,72, пульсационный индекс (PIA) – 1,17. Правая почка: пиковая систолическая скорость кровотока (V_{ps}): ствол – 72,5, сегментарные артерии – 36,8, междолевые артерии – 24,8, V_{mP} – 42,6, конечная диастолическая скорость

кровотока (Ved) - 22,8, Vmin – 22,8, индекс резистентности (RIA) – 0,68, пульсационный индекс (PIA) – 1,17. МП н/3 – 23,3 см³. Сосудистый рисунок не изменен, перфузия почек удовлетворительная.

- УЗИ головного мозга: эхогенность паренхимы мозга – средняя. Рисунок извилин и борозд отчетливый. Перивентрикулярная область не изменена. Межполушарная щель в сечении через лобные доли 5 мм, в сечении через тела боковых желудочков 4 мм. Оболочки утолщены, отечны. Боковые желудочки: глубина передних рогов в сечении через межжелудочковое отверстие справа 7 мм, слева 7 мм, асимметрия затылочных рогов нет. Сосудистые сплетения, их контуры ровные, структура неоднородная с обеих сторон. Третий желудочек в сечении через тела боковых желудочков увеличен 6 мм. Полость прозрачной перегородки не определяется. Таламус и подкорковые ядра: эхогенность повышена, структура неоднородная, единичные участки периваскулярного глиоза. Мозжечок: полушария – эхогенность повышена. Сосудистая пульсация усилена.
- УЗИ надпочечников: правый 23x21 мм, левый 24x20 мм. Паренхима умеренно повышенной эхогенности. Структура однородная. Кортикальная стратификация нечеткая.
- Консультация гинеколога: врожденный порок развития мочеполовой системы: атрезия влагалища.
- Консультация окулиста: патологии не выявлено.
- Консультация эндокринолога: данных в пользу врожденной дисфункции коры надпочечников нет.
- Консультация невролога: гидроцефальный синдром, задержка темпов двигательного развития вследствие гипоксически – ишемического поражения ЦНС.

Проводился дифференцированный диагноз с врожденной дисфункцией коры надпочечников, адреногенитальным синдромом. Результаты лабораторно-инструментальных исследований позволили исключить вирусную форму адреногенитального синдрома.

Ребенок консультирован в медико-генетическом центре. Заключение: у ребенка имеет место множественные врожденные пороки развития нехромосомной этиологии, кариотипическое исследование – 46, XX.

На основании проведенных обследований был установлен диагноз: *множественные врожденные пороки развития: аномалия развития желудка – пилоростеноз, состояние после операции; врожденный порок сердца: гипертрофическая КМП, стеноз легочной артерии, функционирующее овальное окно, НК₀; врожденная патология ЦНС – гидроцефалия, задержка темпов двигательного развития вследствие гипоксически – ишемического поражения ЦНС; дисплазия почек (эхоскопически), аномалия развития половой системы – атрезия влагалища. Носительство антител к гепатиту С. Гипотрофия IIВ степени, постнатальная, смешанного генеза. Дефицитная анемия легкой*

степени. Состояние после операции по поводу тонкокишечной инвагинации и пилоростеноза. Токсико – метаболическая нефропатия.

Ребенок получал лечение: смесь «Хипп Комбиотик» по 100 – 120,0 х 7 раз в сутки, внутривенно глюкозо-калиевая смесь, антибактериальные препараты, перорально - энтерожермина, креон, «Смекта», фенистил, эффералган, биогай, канефрон, кетотифен.

На фоне проводимой терапии состояние ребенка стабилизировалось, в стационаре рвот, срыгиваний не отмечалось, стул 1 – 3 раза в сутки, кашицеобразный, желтый. Вес на момент выписки – 6040 г (прибавил 530 г).

Через 28 дней девочка доставлена в реанимацию ОДКБ с диагнозом: *внегоспитальная правосторонняя очаговая пневмония, тяжелая форма, ДН II степени.* Наряду с симптомами интоксикации, дыхательной недостаточностью обращало внимание резкое беспокойство, многократная рвота, тахикардия до 130 ударов в минуту, потливость, бледность кожных покровов. Впервые выявлена артериальная гипертензия (АД -140/80-190/100 мм.рт.ст. на руках и ногах), торпидная к терапии. Данное состояние расценено, как гипертонический криз. При дополнительном обследовании выявлены следующие изменения:

- ЭКГ: дилатация левых камер и, вероятно, ПЖ, реполяризационные нарушения.
- ДпЭхоКГ: КДД-36,7, КДС-28,3, Тмпж-7,5, Тзсж-8,5, объем ПЖ-63,4, объем ЛЖ-31,1, диам.ЛП – 23,3. Градиент на кл. Ла-10,9, Ао-10,9, Ао – 5,5, нисх. Ао – 4,9, АоR I ст. Заключение: гипертрофическая КМП с резкой гипертрофией левого желудочка. ФОО диаметром 2 мм. Минимальный стеноз легочной артерии. ФВ= 60% и 54%.
- Допплеровское исследование сосудов почек: заподозрена фибромускулярная дисплазия почечных артерий, скорость кровотока в воротах повышена.
- Учитывая данную симптоматику, выявленные изменения на ДпЭхоКГ, доплерографии сосудов почек, проведена мультidetекторная КТ-ангиография грудной и брюшной аорты. Заключение: КТ-признаки гипоплазии абдоминальной аорты. Неравномерность просвета обеих почечных и правой дополнительной почечной артерии с резким сужением их устьев. Нарушение функции почек. Выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка.

С учетом выявленных изменений, для дальнейшего обследования и лечения ребенок был переведен в отделение кардиохирургии, где проведено оперативное лечение: окклюзия добавочной правой почечной артерии, субокклюзия левой почечной артерии, баллонная ангиопластика левой почечной артерии. Диагностирована вторичная вазоренальная гипертензия.

Девочка была выписана домой в стабильном состоянии, рекомендовано медикаментозное лечение (верошпирон, анаприлин, гипотиазид), повторная консультация у кардиохирурга через 1 месяц.

В возрасте 9 месяцев консультирована в Научно-практическом медицинском центре детской кардиологии и кардиохирургии МОЗ Украины. После проведенного обследования был подтвержден диагноз: *множественные врожденные пороки развития: аномалия развития сердечно-сосудистой системы: врожденный порок сердца – минимальный стеноз легочной артерии, функционирующее овальное окно; гипоплазия абдоминальной аорты; стеноз почечных артерий (фиброзно-мышечная дисплазия); состояние после ангиопластики левой почечной артерии; добавочная правая почечная артерия – окклюзирована; вторичная вазоренальная гипертензия, вторичная гипертрофическая кардиомиопатия; аномалия развития ЖКТ – пилоростеноз, состояние после операции; врожденная патология ЦНС – субкомпенсированная наружно-внутренняя гидроцефалия, задержка темпов двигательного развития вследствие гипоксически-ишемического поражения ЦНС; дисплазия почек (эхоскопически), вторичный пиелонефрит; стриктура ЧЛС правого мочеточника; аномалия развития половой системы – атрезия влагалища. Гипотрофия 2 степени, постнатальная, смешанного генеза. Дефицитная анемия легкой степени. Носительство антител к гепатиту С.*

Через 8 дней после обследования в республиканском центре ребенок был госпитализирован в отделение реанимации Купянской городской больницы в связи с ухудшением состояния, выросла слабость, вялость, рвота до 10 раз в сутки, АД 170/100 мм.рт. ст. Состояние ребенка тяжелое, вялый, заторможенный, на внешние раздражители реагировал вялыми движениями в конечностях и слабым плачем. Температура тела 38,2⁰С, АД колебалось в пределах 160-180/80-100 мм.рт.ст. Кожные покровы бледные, с цианотичным оттенком. Дыхание спонтанное, тахипное до 76 в 1 минуту, аускультативно – дыхание жесткое, хрипы не выслушивались. Тоны сердца приглушенные, ритмичные, тахикардия до 160 в 1 минуту. Проводилась патогенетическая и симптоматическая терапия, адекватная тяжести состояния ребенка. Несмотря на проводимую терапию, состояние ребенка ухудшилось: больная недоступна речевому контакту, в ответ на болевые раздражители — хаотичные движения в конечностях, взгляд не фиксирует, дыхание не глубокое. Над легкими коробочный оттенок перкуторного звука, обилие мелкопузырчатых хрипов с двух сторон. Тоны сердца глухие, с экстрасистолами. Пульс нитевидный. АД снизилось до 80/60. Живот мягкий, печень на 7 см. ниже реберной дуги, селезенка на 3 см. Была вызвана санавиация. Состояние расценено как крайне тяжелое за счет полиорганной недостаточности (центральной, дыхательной, сердечно-сосудистой), тяжелых водно-электролитных, микроциркуляторных нарушений, обусловленных декомпенсацией по основному заболеванию. Заключение: у ребенка с аномалией сердечно-сосудистой системы (гипоплазия абдоминальной аорты, стеноз почечных артерий, перенесенной ангиопластикой

левой почечной артерии, ФОО, вторичной гипертрофической кардиомиопатией), вторичной вазоренальной гипертензией, гидроцефалией, имеет место декомпенсация по основному заболеванию с развитием НК II Б-III ст. Отек легких. Отек головного мозга. Кома III. Вторичная двусторонняя полисегментарная пневмония. ДН III ст. Состояние оценивается как нетранспортабельное. Показано лечение в условиях ЦРБ до стабилизации состояния. Учитывая быстрое прогрессирование кардиореспираторной, церебральной недостаточности, угнетение стволовых рефлексов, ребенок интубирован, переведен на искусственную вентиляцию легких. Однако, проводимые реанимационные мероприятия не давали улучшения и на фоне прогрессирования сердечно-легочной недостаточности была зарегистрирована биологическая смерть.

От патологоанатомического вскрытия ребенка мать отказалась по религиозным взглядам.

Особенностью данного клинического наблюдения является сложность диагностики и позднее проявление гипоплазии абдоминальной аорты и стеноза почечных артерий; развитие гипертонического криза и его осложнений у грудного ребенка, протекавшего на фоне врожденной патологии органов пищеварительной системы и других МВНР.

Литературная справка по клиническому наблюдению №10

По данным ВОЗ у 1 из 33 новорожденных детей наблюдаются пороки развития (именуемые также врожденными пороками), то есть ежегодно примерно 3,2 миллиона детей имеют какие-либо формы инвалидности, обусловленные пороками развития. (Информационный бюллетень N°370, - Январь 2014 г).

Врожденные пороки развития (ВНР) представляют собой гетерогенную группу патологических состояний, включающую изолированные, системные и множественные аномалии органов и систем различной этиологии: генетической, средовой и мультифакториальной. Большинство ВНР имеют мультифакториальную этиологию, что подразумевает одновременное воздействие генетической предрасположенности и дополнительных внешних воздействий. В настоящее время установлено, что около половины населения являются гетерозиготными носителями полиморфного аллеля С677Т в гене 5,10-метилентетрагидрофолат редуктазы (МТНFR), признанного одним из генетических факторов, предрасполагающих к формированию ВНР у потомства. Нарушение в фолатном цикле, в том числе обусловленное полиморфизмом С677Т в гене 5,10-метилентетрагидрофолат редуктазы (МТНFR) может приводить к повышенной вероятности развития дефектов нервной трубки (ДНТ), хромосомных аномалий (ХА), и других врожденных пороков развития у потомства.

Г. И. Лазюк (1982 г.) выделяет следующие причины врожденных пороков (таб 3.2.):

Таблица 3.2

Причины врожденных пороков (Г. И. Лазюк, 1982 г.)

Эндогенные (внутренние) факторы	Экзогенные (внешние) факторы
<ul style="list-style-type: none"> - Изменения наследственных структур (мутации) - «Перезревание» половых клеток - Эндокринные заболевания - Влияние возраста родителей 	<ul style="list-style-type: none"> - Физические – радиационные, механические воздействия - Химические – лекарственные препараты, химические вещества, применяемые в промышленности и в быту, гипоксия, неполноценное питание, нарушения метаболизма - Биологические – вирусные заболевания, протозойные инвазии, изоиммунизация

В зависимости от времени воздействия вредных факторов и объекта поражения выделяют следующие формы пороков развития.

1. **Гаметопатии** — патологические изменения в половых клетках, произошедшие до оплодотворения и приводящие к спонтанному прерыванию беременности, врожденным порокам развития, наследственным заболеваниям. Это наследственно обусловленные врожденные пороки, в основе которых лежат спорадические мутации в половых клетках родителей или унаследованные мутации у более отдаленных предков.

2. **Бластопатии** — это повреждения зиготы в первые 2 недели после оплодотворения (до момента завершения дифференциации зародышевых листков и начала маточноплацентарного кровообращения), вызывающие гибель зародыша, внематочную беременность, пороки развития с нарушением формирования оси зародыша (симметричные, асимметричные и полностью разделившиеся близнецы, циклопия, аплазия почек и др.).

3. **Эмбриопатии** — поражения зародыша от момента прикрепления его к стенке матки (15й день после оплодотворения) до сформирования плаценты (75-й день внутриутробной жизни), проявляющиеся пороками развития отдельных органов и систем, прерыванием беременности. Поскольку в эмбриональный период происходит формирование основных морфологических структур органов, то естественно, что большинство врожденных пороков образуется именно в этот период.

Воздействие повреждающего фактора на 4-6й неделе внутриутробного развития ведет к формированию у плода порока сердца, на 12-14й неделе — порока развития половых органов и т. д. Локализация дефекта так же зависит от интенсивности повреждающего воздействия.

4. **Фетопатии** — общее название болезней плода, возникающих под воздействием неблагоприятных факторов с 11-й недели внутриутробной жизни до начала родов. Признаками фетопатии становятся: задержка внутриутробного развития; врожденные пороки в результате обратного развития зародышевых структур (кишечный свищ, открытый артериальный проток или овальное окно) или эмбриональных щелей (расщелины губы, неба, позвоночника, уретры); сохранение первоначального расположения органов (крипторхизм); гипоплазии и дисплазии отдельных органов и тканей (дисплазия почек, микроцефалия, гидроцефалия и др.); избыточное разрастание соединительной и других тканей при инфекциях (катаракта и др.); врожденные болезни (гемолитическая болезнь новорожденных, гепатиты, циррозы, пневмонии, миокардиты, энцефалиты и др.). Фетопатии являются наиболее частыми причинами неонатальных болезней и смертности.

В связи с распространенностью пороки классифицируют на изолированные, системные и множественные.

Изолированными называют первичные пороки, которые отмечаются лишь в каком-либо одном органе (микроцефалия, шестипалость).

Системные пороки объединяют несколько первичных пороков в одной системе органов (ахондроплазия).

Множественные пороки составляют группу первичных пороков и дисплазии, отмечающиеся в двух и более системах органов (гидроцефалия в сочетании с дисплазиями лица и шестипалостью). Множественные пороки в свою очередь подразделяются на синдромы и неклассифицированные комплексы. Под синдромами понимают устойчивые сочетания нескольких первичных пороков. К неклассифицированным комплексам относят пороки, проявления которых не укладываются ни в один из известных синдромов.

В зависимости от этиологии различают пороки, обусловленные:

- 1) изменением наследственных структур (мутациями);
- 2) воздействием тератогенных факторов;
- 3) воздействием и мутаций, и тератогенных факторов (пороки мультифакториального генеза).

Наиболее распространенной классификацией врожденных пороков является классификация, в основу которой положен анатомо физиологический принцип деления тела человека на системы органов (ВОЗ, 1995 г., таб. 3.3.).

Таблица 3.3.

Врожденные пороки (ВОЗ, 1995 г.)

Врожденные пороки развития органов и систем	Пороки ЦНС и органов чувств
	Пороки лица и шеи
	Пороки сердечнососудистой системы
	Пороки дыхательной системы
	Пороки органов пищеварения
	Пороки костно-мышечной системы

	Пороки мочевой системы
	Пороки половых органов
	Пороки эндокринных желез
	Пороки кожи и ее придатков
	Пороки последа
	Прочие пороки
Множественные врожденные пороки	Хромосомные синдромы
	Генные синдромы
	Синдромы, обусловленные экзогенными факторами
	Синдромы неустановленной этиологии
	Множественные неутонченные пороки

Выделяют корригируемые пороки или нет.

К некорригируемым порокам развития относятся:

- 1) тяжелые пороки развития головного мозга — анэнцефалия, микроцефалия, выраженная гидроцефалия;
- 2) некоторые комбинированные пороки развития сердца;
- 3) сросшиеся двойни с общими внутренними жизненно важными органами; спинномозговые грыжи больших размеров с нарушением функции нижних конечностей и гидроцефалией;
- 4) сложная комбинация пороков развития.

Гипоплазия нисходящей грудной и брюшной аорты является редким заболеванием с большим разнообразием морфологических особенностей. Термин гипоплазия используется при пролонгированных сужениях аорты в любом ее участке. Наиболее распространенным клиническим проявлением гипоплазии аорты является тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия у детей и подростков. Часто имеющиеся стенозы почечных и мезентеральных артерий требуют сложных реконструктивных вмешательств.

Гипоплазия нижней части грудной аорты и брюшной аорты бывает намного реже обычной юкстадуктальной коарктации. В отличие от юкстадуктальной коарктации, при которой сужение ограничено, гипоплазия брюшной аорты носит протяженный характер и обычно захватывает одну или несколько крупных ветвей брюшной аорты. Предварительный диагноз может быть поставлен при разнице артериального пульса и АД на руках и ногах в отсутствие расширенных коллатералей и шума в грудной клетке. Систолический или постоянный шум часто можно услышать при аускультации живота, еще лучше он слышен со спины. Подтверждают диагноз с помощью ЭхоКГ или аортографии.

Электрокардиография у грудных детей характеризуется симптомами перегрузки правых отделов сердца (60% случаев), изолированной гипертрофией левого желудочка (20% случаев), комбинированной

гипертрофией желудочков (5% случаев) и отсутствием признаков гипертрофии миокарда (15% случаев). В возрасте от полугода до года у пациентов доминируют признаки перегрузки левых отделов сердца. Более чем у 50% больных первого года жизни на ЭКГ обнаруживают признаки хронической ишемии миокарда в виде деформации конечной части желудочкового комплекса.

Рентгенологическое исследование выявляет кардиомегалию, усиление легочного сосудистого рисунка, выбухание дуги легочной артерии. Кардиоторакальный индекс в этих случаях достигает 70-80%. Рентгенологическое исследование помогает выявить сужение аорты при контрастировании пищевода. Фиброэластоз наблюдается у 20% больных первого года жизни с гипоплазией аорты.

ЭХОКГ позволяет поставить окончательный диагноз. Она позволяет определить характер и степень сужения аорты, тип сопутствующих ВПС, оценить сократительную способность миокарда, особенности кровотока в аорте и направление сброса крови. Следует помнить, что сопутствующие пороки наблюдаются у 80% больных грудного возраста; во всех сомнительных случаях показаны зондирование полостей сердца и аортография.

Аортографию следует выполнять, используя доступ к сердцу через подлопаточные ветви, что позволяет сохранить проходимость подключичной артерии, которая у грудных детей может тромбироваться при проведении через ее просвет катетера. При анализе аортограммы следует оценить степень и характер сужения аорты, наличие и выраженность гипоплазии дуги и перешейка аорты, степень развития коллатеральной сети, дополнительные аномалии дуги аорты и ее ветвей, место впадения в орту ОАП.

Перед выполнением операции необходима интенсивная терапия СН для того, чтобы уменьшить степень левожелудочковой дисфункции. При необходимости проводят инфузию жидкостей для увеличения ОЦК. Чтобы улучшить сократительную функцию ЛЖ, проводят инфузию допамина, а для коррекции ацидоза вводят бикарбонат натрия. Препараты PGE могут вызывать апноэ, и, кроме того, одышка повышает энергетические затраты, поэтому показана ИВЛ, которая помогает снизить метаболические потребности. В результате этого лечения усиливается артериальный пульс, восстанавливается нормальное наполнение капилляров (симптом «белого пятна» не более 2,5 с), кожа становится теплее, нормализуется рН. После улучшения состояния ребенка проводится срочная операция.

Реконструкция гипоплазии аорты у новорожденных. С помощью ЭХОКГ и МСКТ измеряют каждый сегмент аорты, нисходящий и восходящий отделы аорты. Помимо «сегментарного» подхода к выявлению гипоплазии дуги аорты, используют калькулятор Z-score, который оценивает выраженность гипоплазии, степень стеноза высчитывалась по соотношению диаметров сегментов аорты, отклонение от нормальных величин. Пациентов оперируют через срединную стернотомию. Выбор артериальной канюляции зависит от

диаметра восходящего отдела аорты (выполняется расширение тубулярной гипоплазии аорты ксеноперикардальным лоскутом или реконструкция аорты по оригинальной методике McKenzie E.D., то есть собственными тканями аорты). Выживаемость при оперативном вмешательстве 65-70%. У 40% пациентов послеоперационный период протекает без осложнений. Эти пациенты получают кардиотонические препараты в терапевтическом диапазоне. Бивентрикулярная сердечная недостаточность требует больших доз кардиотоников.

Поиски путей увеличения продолжительности жизни и улучшения ее качества у оперированных больных продолжаются. Наряду с совершенствованием методик хирургических вмешательств и внедрением эндоваскулярных технологий, пристальное внимание уделяется патогенетическим механизмам, поддерживающим артериальную гипертензию после устранения коарктации аорты, в частности, действию тканевой и почечной ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, дисфункции эндотелия.

Артериальная гипертензия значительно повышает риск расслоения аорты, инфаркта миокарда и инсульта, которые являются одними из главных причин летальности в отдаленном периоде после хирургического лечения коарктации аорты. Другой основной причиной снижения продолжительности жизни после коррекции является раннее развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности. Длительно существующая повышенная постнагрузка на миокард может быть обусловлена как сохраняющейся артериальной гипертензией, так и механическим препятствием на уровне дуги аорты при ее гипоплазии.

Клиническое наблюдение №11

Мальчик Б., 11 месяцев поступил в гастроэнтерологическое отделение с жалобами на интенсивную желтушность кожи и слизистых с зеленоватым оттенком, вялость, рвоту, выпадение прямой кишки.

Из анамнез жизни и болезни известно, что ребенок родился от I-ой беременности, протекавшей с преэклампсией. Роды I-е, самопроизвольные, в срок. Вес при рождении 2700 г. Период новорожденности протекал гладко, но мать отмечала желтушность кожных покровов с рождения, плохую прибавку в весе. В возрасте 1,5 месяцев на фоне сохраняющейся желтушности кожи появился жидкий стул, госпитализирован в центральную районную больницу, выявлены повышенная кровоточивость, экхимозы. Учитывая данные изменения ребенок направлен в гематологическое отделение городской детской клинической больницы, где находился в течении 2-х недель, диагностирован криптогенный гепатит неустановленной этиологии с выраженной степенью активности; вегето-висцеральная дисфункция на фоне перинатальной энцефалопатии. Дважды обследован в инфекционном стационаре, установлен диагноз: *врожденная цитомегаловирусная инфекция, гепатит, тяжелая форма*. Хирургом-консультантом исключена атрезия внутрипеченочных желчных протоков. Проводилось лечение, включая противовирусные препараты. Выписан домой по требованию матери, в связи с семейными обстоятельствами. При выписке общий билирубин 112 мкмоль/л (прямой 63,4 / свободный 48,6), АЛТ до 11 норм, АСТ до 10 норм. Рекомендовано: продолжить прием урсофалька, атоксила, вскармливание низколактозными смесями, наблюдение педиатра. Спустя три месяца narосли вялость, сонливость, желтушность кожных покровов приобрела зеленоватый оттенок, появились полифекалия и осветление кала. Для проведения диагностической лапароскопии и биопсии печени направлен в хирургическое отделение многопрофильного областного стационара. Диагностирован хронический гепатит с формированием мелкоузлового цирроза печени. Рекомендовано обследование и лечение в гастроэнтерологическом отделении многопрофильного стационара.

При поступлении состояние тяжелое. Вес – 5800 г (дефицит 80%), рост - 62 см. В сознании, на осмотр реагирует негативно, двигательная активность снижена, общая вялость, гипотония мышц, задержка психо-моторного развития. Выражена желтушность кожи, слизистых и склер с зеленоватым оттенком. Пастозность лица, стоп, голеней. Лицо треугольной формы с широким выпуклым лбом, глубоко посаженными глазами, уплощенным, «птичим» носом и острым подбородком, искривление V пальцев рук. В легких

дыхание пуэрильное, хрипов нет. Границы сердца не изменены. Тоны сердца ритмичны, громкие, систолический шум на верхушке. Живот увеличен в размерах, асцит. Печень пальпировалась до 4 см. по среднеключичной линии, плотной консистенции, селезенка до 3 см. Стул окрашен, светло-желтый, полифекалия, выпадение прямой кишки. Моча темная.

Данные дополнительных исследований:

- Клинический анализ крови: гемоглобин – 75 г/л, эр. – $2,5 \times 10^{12}$ /л, ЦП – 0,8, тромбоциты – 70×10^9 /л, лейкоциты – 22×10^9 /л, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 55%, лимф. – 36%, мон. – 7%, СОЭ – 5 мм/час. Гематокрит – 18%.
- Клинический анализ мочи: кол-во – 100, цвет желтый, прозр. умерен., удельный вес – 1020, белок, глюкоза – не обнаружены, реакция кислая, эпителий переходный 1-2 в п/зр., лейкоциты – 1-2 в п/зр.
- Гельминты и простейшие в кале не обнаружены.
- Копрограмма – стеаторея.
- Биохимический анализ крови: АЛТ – 1,68 мкмоль/л, АСТ – 1,35 мкмоль/л (норма – 0,06-0,14 мкмоль/л), гипербилирубинемия 403 мкмоль/л, связанный билирубин 294 (норма 2,1-6,4 мкмоль/л), свободный билирубин – 108 мкмоль/л (норма 6,5-19,1 мкмоль/л), увеличение уровня щелочной фосфатазы в 2 нормы.

Проводился дифференциальный диагноз между вторичными нарушениями и врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы (врожденной тирозинемией, болезнью Байлера, неполной атрезией желчных протоков, вторичным билиарным циррозом на фоне перенесенной генерализованной ЦМВ – инфекции, гликогенозами, пероксисомными заболеваниями, другими аминокислотопатиями, болезнью Коновалова-Вильсона, муковисцидозом, дефицитом альфа-1-антитрипсина).

Проведены углубленные клинико-лабораторные исследования.

- Протеинограмма: общий белок – 51 г/л, альбумин – 44%.
- Коагулограмма: время рекальцификации – 2 мин, толерантность плазмы к гепарину – 6 мин, тромботест – 5 ст, фибриноген В – ++, протромбиновый индекс – 70,8% (норма 93-107%), время свертывания – 13 мин (норма 5-10 минут).
- Альфа-1-антитрипсин – в норме.
- Альфа-фетопроtein – более 100 000 нг/мл (норма < 11,3), в динамике – 3600 нг/мл.
- ГГТ – 0,9 (норма 0,9-6,36 ммоль/час х л).
- Исследование на маркеры вирусной инфекции методом ПЦР – IgM к ЦМВ – отр., IgG к ЦМВ – 2,05 (норма < 0,5). Данные изменения расценены как персистирующая инфекция, вызванная вирусами ЦМВ.
- Глюкоза крови – 2,8 ммоль/л.

- Скрининг – тесты мочи – в норме.
- Пилокарпиновая проба – в норме (25 мэка).
- Медь мочи – в норме.
- Церулоплазмин – в норме.
- УЗИ органов брюшной полости и почек: печень увеличена на 5 см, эхогенность паренхимы повышена, холестаза, воротная вена дилатирована до 8 мм, извита. Желчный пузырь: удлинён, гипотоничен, стенка отечна до 3-4 мм, полость свободна. Селезенка увеличена на 4,5 см, край утолщен, токсико-пролиферативная реакция паренхимы, вены умеренно дилатированы. Почки: уростаза нет, паренхима не изменена.
- Узи головного мозга: отечность оболочек, рыхлость эндимы, межполушарная щель 2 мм.
- Компьютерная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника: КТ-признаки аномалии развития пояснично-крестцового перехода (люмбализация L6, spina bifida L6), агенезия копчика.
- ЭКГ: синусовая брадикардия, выраженные нарушения реполяризации миокарда.
- ДпЭхоКГ: лево-правый шунт диаметром 4,8-5,5 мм в центральной части МПП. Дилатация правых камер. Трикуспидальная регургитация 1 степени.
- Рентгенография ОГК: легочной рисунок не изменен. Корни – за тенью средостения, расширены за счет тимомегалии 1 ст, синусы свободны. Сердце – расширено в поперечнике, КТИ – 58%.
- Патологогистологическое исследование биоптата печени: два участка ткани коричневатого-зеленоватого цвета с фрагментом капсулы по 0,6x0,3x0,5 см, плотной консистенции. Биоптат печени (окраска гематоксилин-эозином, увеличение x200) с нарушением структуры ткани за счет образования множества ложных долек, с гигантоклеточным метаморфозом гепатоцитов. Дольки разделены широкими соединительно-тканевыми септами с неравномерной мононуклеарно-лейкоцитарной инфильтрацией (рис 3.1.). Биоптат печени (окраска гематоксилин-эозином, увеличение x400): гигантоклеточная трансформация гепатоцитов. Признаки балонирующей дистрофии гепатоцитов (коликвационный некроз) (рис 3.2.). Заключение: хронический гепатит с формированием мелкоузлового цирроза.
- Консультирован ЛОР врачом – патологии не выявлено.
- Окулист – патологии не выявлено.
- Невролог – задержка темпов психо-моторного развития вследствие перинатального гипоксически – ишемического поражения ЦНС.
- Кардиолог, кардиохирург – врожденный порок сердца. Вторичный дефект межпредсердной перегородки, НК II. Данных в пользу легочной гипертензии нет.

- Заключение генетика - у ребенка выявлены сложные нарушения в обмене веществ: *нарушение обмена длинноцепочечных жирных кислот, серосодержащих аминокислот.*

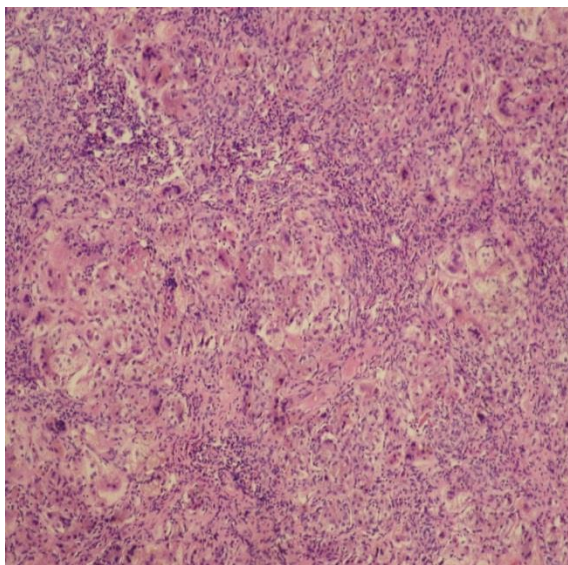


Рис. 3.1.

Патоморфологическое исследование биоптата печени x 200.

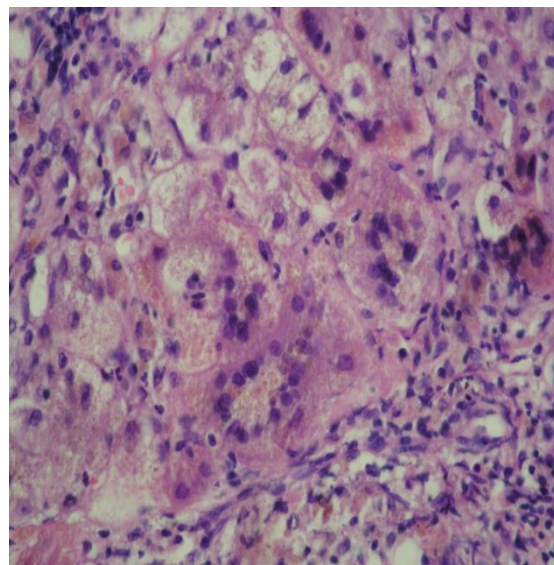


Рис. 3.2.

Патоморфологическое исследование биоптата печени x 400.

Сочетание внутриутробной гипотрофии, гипоплазии внутripеченочных желчных протоков, ВПС (ДМПП), гипербилирубинемии, и изменений со стороны опорно-двигательного аппарата (лицевые дисморфии, признаки аномалии развития пояснично-крестцового перехода (люмбализация L6, spina bifida L6), агенезии копчика, отставание в физическом развитии стало основанием постановки диагноза: синдром Алажиля. Нарушение обмена серосодержащих аминокислот, длинноцепочечных жирных кислот. Вторичный билиарный цирроз печени, мелкоузловой. Хроническая печеночная недостаточность с нарушением белково-синтетической функции печени, терминальная стадия. Вторичная тромбоцитопения, анемия II ст.

На фоне терапии гепатита, синдрома холестаза (урсофальк, глутаргин, витамин А, витамин Е, витамин К, аквадетрим, дуфалак, смекта, хилак-форте, панкреатин), кофакторной терапии (карниель, пиридоксин, фолиевая кислота, рибофлавин) состояние ребенка остается тяжелым, сохраняется существенная желтушность кожи, слизистых, склер, периодически неустойчивый стул, вялость, плохая прибавка в весе, гипербилирубинемия. Учитывая характер заболевания, развитие цирроза печени, пациент направлен на консультацию в Национальный институт хирургии и трансплантологии АМН Украины им. проф. А.А. Шалимова.

Однако, полное обследование для трансплантации печени ребенку не проведено, в связи с материальными трудностями семьи. Рекомендуется

плановая госпитализация в гастроэнтерологическое отделение многопрофильного стационара для проведения курсов поддерживающей терапии, однако мать обращается в стационар только спустя 2 месяца, в связи с ухудшением состояния ребенка на фоне прогрессирования заболевания.

Состояние ребенка при поступлении тяжелое, что обусловлено хронической печеночной недостаточностью в терминальной стадии. При осмотре в сознании, резко вялый, адинамичный, постанывает. Не лихорадит. Катаральных явлений нет. Одышка выражена минимально, смешанного характера, ЧД 28 – 30 в минуту, ЧСС от 104 до 120 ударов в минуту. Кожа, склеры, слизистые желтушные с зеленоватым оттенком. Пастозность век, стоп, передней брюшной стенки. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум над областью сердца. Живот увеличен в размерах, вздут. Печень до 13 см. ниже края реберной дуги, селезенка до 5,0 см. Стул светло-желтый, кашицеобразный. Периодически выпадает прямая кишка. Моча желтая. При обследовании общий билирубин 1005,8 мкмоль/л (прямой – 578,0, свободный – 427,8), значительное повышение уровня трансаминаз: АЛТ – 1,88, АСТ – 1,55 (N – 0,06-0,14). Проводилась терапия, включающая урсохол, глутаргин, сорбенты, диуретики, витаминотерапию, ферменты, эубиотики, антибактериальную терапию, инфузию глюкозо-солевых растворов с целью дезинтоксикации, коррекцию гипопротейнемии (10% альбумин), дизэлектролитных нарушений; в дальнейшем с целью повышения коагуляционного потенциала крови проводились инфузии свежезамороженной плазмы и коррекция анемии трансфузией тромбоцитарной массы. Несмотря на проведение комплексной терапии на 3 сутки пребывания, состояние больного прогрессивно ухудшалось. Ребенок становится резко адинамичным, сонливым, изредка открывает глаза, прогрессирует печеночная энцефалопатия. Обращает внимание печеночный запах от больного. Кожные покровы, видимые слизистые, склеры резко желтушно-зеленоватого цвета, сухость кожи, зуд, подъемы температуры тела до фебрильных цифр. Аппетит снижен. Отмечается тошнота, повторная рвота. Нарастает отечный синдром. Присоединяется ДВС-синдром, который прогрессивно нарастает. Выражен парез кишечника, повторяются выпадения прямой кишки. Увеличивается гипербилирубинемия, уровень трансаминаз остается высоким, несмотря на повторные инфузии 10% альбумина сохраняется гипопротейнемия, гипоксемия трудно поддается коррекции, прогрессируют тромбоцитопения, изменения свертывающей системы крови, воспалительные изменения в крови, регистрируется декомпенсированный метаболический ацидоз. В динамике наблюдения на фоне терминальной стадии печеночной недостаточности прогрессируют проявления полиорганных нарушений – церебральная, сердечно-сосудистая, дыхательная недостаточность, ДВС-синдром, что в целом способствует развитию асистолии. Реанимационные мероприятия в полном объеме, включающие перевод на ИВЛ, непрямой массаж сердца, медикаментозную поддержку (атропин, адреналин,

преднизолон, 4% сода-буфер) без эффекта и на 5-и сутки пребывания в стационаре зарегистрирована биологическая смерть.

Основной диагноз: МВПП: синдром Алажиля (внутрипеченочный холестаз, ВПС – ДМПП, аномалия развития позвоночника (люмбализация L6, агенезия копчика)). Нарушение обмена серосодержащих аминокислот, длинноцепочечных жирных кислот.

Осложнения основного: вторичный билиарный цирроз печени, мелкоузловой. Хроническая печеночная недостаточность с нарушением белково-синтетической функции печени, терминальная стадия. Вторичная митохондриальная дисфункция.

Сопутствующий: гипотрофия II ст., пре- и постнатальная, смешанного генеза. Выпадение прямой кишки, вторичная тромбоцитопения, анемия тяжелой степени.

Таким образом, у данного ребенка диагностика синдрома Алажиля основана на выявлении характерных особенностей фенотипа и 2-х или более типичных аномалий и/или пороков развития других органов. При динамическом обследовании детей с синдромом Алажиля прогностическое значение имеет уровень билирубина, нормализация которого во втором полугодии жизни свидетельствует о высокой вероятности отсутствия показаний к проведению трансплантации печени в течение длительного времени, возможно, в течение всей жизни. Системность поражения при синдроме Алажиля осложняет течение болезни и затрудняет лечение. Выбор хирургической тактики зависит от множественных сочетанных пороков развития. Цитомегаловирус можно рассматривать как один из вероятных этиологических факторов, приводящих к малому диаметру внутрипеченочных желчных протоков во внутриутробном периоде. Нарушение обмена серосодержащих аминокислот, длинноцепочечных жирных кислот не входит в комплекс изменений органов и систем при синдроме Алажиля и ухудшает прогноз заболевания ребенка.

Литературная справка по клиническому наблюдению №11

У новорожденных и детей первых месяцев жизни синдром холестаза является одним из ранних проявлений широкого спектра заболеваний гепатобилиарной системы. В структуре заболеваний гепатобилиарной системы у детей первого полугодия жизни ведущее место занимает билиарная атрезия (45%), далее по частоте встречаемости располагается синдром Алажиля (17%), болезнь Байлера (13%), неонатальный гепатит (5%), дефицит а-1-антитрипсина (4%), билиарный цирроз (4%), галактоземия (2%) и другие заболевания (10%) (Дегтярева А.В.).

Артериопеченочная дисплазия (синдром Алажиля) включает сочетание не менее трех из пяти основных признаков: хронический холестаз, сердечно-

сосудистые дефекты, аномалии позвоночника, дефекты глаз, характерные черепно-лицевые признаки. Встречается с частотой 1:70000 новорожденных. Синдром впервые описал французский педиатр Даниель Алажилль в 1975 году, как заболевание с типичной комбинацией пяти признаков:

- холестазом,
- лицевым дисморфизмом,
- незаращением тел преимущественно грудных позвонков с характерной картиной «бабочки» на рентгенограмме,
- стенозом легочной артерии и/или ее ветвей и другими пороками сердца,
- офтальмологическими аномалиями — задним эмбриотоксоном (врожденный дефект роговицы), пигментной ретинопатией.

Синдром Алажилия имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Генный дефект связан с частичной делецией короткого плеча 20 хромосомы [20p11-12] где локализуется Jagged1 (JAG1) ген. Это доказано цитогенетическими и молекулярно-генетическими методами исследования.

Болезнь характеризуется недостаточным количеством или малым диаметром внутрипеченочных желчных протоков, что затрудняет отток желчи и способствует накоплению ее компонентов в клетках печени. Повышенное содержание компонентов желчи в плазме крови способствует возникновению мучительного кожного зуда. Недостаточное поступление желчи в кишечник вызывает нарушения процессов пищеварения. Мальабсорбция ведет к задержке развития и медленному росту. У таких больных часто возникают переломы костей, проблемы со зрением, свертываемостью крови, памятью и обучением. Характерна задержка полового созревания. Явления холестаза развиваются в первые 3 месяца жизни и характеризуются желтухой с зеленоватым оттенком, нарастанием размеров печени, непостоянной ахолией стула, темным цветом мочи. Печень увеличивается больше за счет левой доли, которая при пальпации гладкая, безболезненная, с закругленным краем, консистенция ее нормальная или умеренно плотная. Под кожей при синдроме Алажилия могут образовываться жировые скопления, называемые ксантомами (на тыльной поверхности суставов пальцев, на ладонной поверхности кистей рук, на задней поверхности шеи, в паховой области, вокруг ануса). Они вызваны аномально высоким уровнем холестерина в крови и свидетельствуют о тяжести процесса и длительности холестаза. Выявляются характерные фенотипические особенности: высокий, выступающий лоб, глубоко посаженные глаза, прямой нос, оттопыренные ушные раковины, выступающий подбородок. У больных с синдромом Алажилия выявляются изменения со стороны почек – гипоплазия, кисты, дистопия почек, удвоение мочеточника, стеноз почечной артерии, мочекаменная болезнь.

Специфическая терапия не разработана. Лечение направлено на поддержание функций пораженных органов и уменьшение симптомов заболевания. Применяют: гепатопротекторные препараты (для улучшения

функции печени); препараты урсодезоксихолиевой кислоты (для уменьшения желтухи и зуда). При тяжелом течении проводят трансплантацию печени.

В большинстве случаев атрезия значительная, прогноз неблагоприятный; в течение первых лет жизни развивается цирроз печени — больные погибают от печеночной недостаточности. Трансплантация печени позволяет продлить больным жизнь, но в случае сочетания с тяжелым пороком сердца ее проведение невозможно.

Клиническое наблюдение № 12

Девочка П., 15 лет, поступила на лечение в гастроэнтерологическое отделение с жалобами на: увеличение в объеме живота, судороги, периодическую рвоту, выпадение волос, поражение ногтей на руках (рис.3.3.).



Рис.3.3. Поражение ногтей на руках.

Из анамнеза жизни и заболевания известно, что девочка от I беременности, которая протекала на фоне преэклампсии легкой степени на ранних сроках, от I физиологических родов в сроке гестации 38 недель. Масса тела при рождении 3900г., рост 50 см. До 3-х лет росла и развивалась без особенностей.

С 4-х летнего возраста запоры. В 7 - летнем возрасте девочка перенесла черепно-мозговую травму. После проведенной КТ головного мозга и осмотра нейрохирурга патологии выявлено не было. Через год после случившегося появился приступ судорог. Была обследована в неврологическом отделении. В связи с гепатоспленомегалией, наличием синдрома цитолиза была консультирована гастроэнтерологом. Установлен диагноз: фокальная эпилепсия, гепатоспленомегалия. От дальнейшего обследования бабушка отказалась. Назначенную противосудорожную терапию ребенок не получал.

С 6 летнего возраста бабушка отмечала повторные рвоты при употреблении в пищу молочных продуктов. Обратились за медицинской помощью к участковому педиатру, была выявлена глистная инвазия. Девочка получала в качестве терапии альбендазол, однако, жалобы на рвоту после употребления молочных продуктов сохранялись.

С 8 летнего возраста отмечались повторные судороги. Девочка находилась на лечении в неврологическом отделении с диагнозом: Фокальная эпилепсия. Гепатоспленомегалия. Получала противосудорожную терапию: фенлипсин. На

фоне проводимой терапии состояние девочки несколько улучшилось, эпизоды судорог стали реже, однако, появились рвоты на фоне применения фенлипсина, увеличивались размеры печени и селезенки. Бабушка отказалась от приема фенлипсина и дальнейшего обследования.

Впервые поступила в гастроэнтерологическое в 9,5 лет. С жалобами на бледность, рвоту после употребления молочных продуктов, при осмотре отмечалась гепатоспленомегалия.

Данные дополнительных методов исследования.

- Клинический анализ крови: Нв – 82 г/л; эритроциты – $3,1 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоциты – $147 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты – $5,1 \cdot 10^9$ /л, п/я – 1%; с/я – 63%; л – 31%; м – 5%; СОЭ – 15 мм/час.
- Клинический анализ мочи: рН – 6,0; белок – 0,039 г/л; удельный вес – 1,020; лейкоциты – 25-30 в поле зрения; эпителий переходный – 1-3 в поле зрения; соли – кристаллы мочевой кислоты; слизи, эритроцитов, сахара нет.
- Биохимическое исследование крови: АЛТ – 0,24 ммоль/ч л (норма 0,06-0,14), АСТ – 0,32 ммоль/ч л (норма 0,06-0,14), холестерин – 4,4 (норма 3,15-6,29), щелочная фосфатаза 5800 ЕД/л (норма 1200-6300), билирубин общий - 15,4 мкмоль/л.
- Электролиты крови: Са – 1,15 ммоль/л (норма 2,15-2,65), Р – 3,4 ммоль/л (норма 0,81-1,45).
- Ревматоидный фактор, гаптоглобин, СРБ, α -антитрипсин, медь крови, сывороточное железо, иммунограмма, уровень паратгормона, сахар крови, антитела к ДНК нативные и денатурированные были в пределах возрастной нормы.
- ЭКГ: синдром удлиненного QT.
- УЗИ органов брюшной полости: печень 89x152 мм, структура однородная, эхогенность повышена, сосудистая система не деформирована, желчные протоки не расширены; желчный пузырь 88x39мм, форма овальная, стенка 7мм, конкрементов нет, холедох 5мм.; поджелудочная железа 22x16x23, однородная структура, эхогенность повышена, контуры нечеткие; селезенка 112x50, структура однородная, обычная эхогенность, контуры четкие.
- Холтеровское мониторирование: жизнеугрожаемых аритмий в течение 24 часов не выявлено.

Установлен диагноз: *криптогенный гепатит, средней степени активности, дефицитная анемия средней степени тяжести, гипокальциемия, фокальная эпилепсия, вторичная кардиомиопатия – синдром удлиненного QT.*

Назначено лечение (гептрал, урсохол, бетаргин, креон 10000, фенлипсин), с рекомендацией повторного поступления для дальнейшего обследования.

Повторно, через 8 месяцев, девочка была доставлена машиной скорой помощи из центральной районной больницы в тяжелом состоянии с жалобами на кашель, одышку, повышение температуры тела до фебрильных цифр.

За 2 недели до поступления бабушка заметила у ребенка приступ вялости и сонливости, который она расценила как «интоксикацию».

При поступлении состояние тяжелое. Температура тела 37.0 °С, ЧДД 26 в 1 мин, ЧСС 124 в 1 мин. Кожные покровы бледные, периорбитальные тени. Кашель сухой. Перкуторно над легкими определялось укорочение легочного звука в межлопаточной области справа. Аускультативно в области укорочения крепитирующие хрипы, по передней и задней поверхности - обильные мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца громкие, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах и точках. Печень пальпировалась до 4-х см ниже края реберной дуги. Селезенка не пальпировалась.

В течение 10 дней на фоне проводимой терапии самочувствие постепенно улучшалось. К 10 дню крепитирующие хрипы в легких не выслушивались, однако над всей поверхностью грудной клетки продолжали выслушиваться влажные мелкопузырчатые хрипы.

Была проведена компьютерная томограмма легких: признаки интерстициальных изменений в легких, характерные для интерстициальной пневмонии правого легкого. Фиброзирующий альвеолит.

После проведенной коррекции терапии (назначении преднизолона – 0.88 мг\кг\сут) на вторые сутки хрипы не выслушивались. Повторное появление хрипов отмечалось после отмены парентерально вводимого преднизолона. Хрипы имели непостоянную локализацию.

При стабилизации состояния девочка была выписана с вышеуказанным диагнозом домой с рекомендациями: диета с исключением острого, жирного, жареного, копченого, соленого; медикаментозное лечение (преднизолона – 0.88 мг\кг\сут, урсохол, кальций Д₃, панангин), повторная консультация у гастроэнтеролога через 1 месяц для коррекции терапии. Однако, на консультацию девочка не явилась, известно, что бабушка через 1 месяц самостоятельно отменила назначенную терапию.

В 11 лет повторно обследована в гастроэнтерологическом отделении. Состояние девочки оставалось без положительной динамики, сохранялись судороги, цитоллиз, отмечено отставание в половом развитии.

Данные дополнительных методов исследования.

- Клинический анализ крови: Hb – 80 г/л; эритроциты – 3,1 10¹²/л, тромбоциты – 157 10⁹/л, лейкоциты – 5,4 10⁹/л, п/я – 1%; с/я – 63%; л – 31%; м – 5%; СОЭ – 8 мм/час.
- Клинический анализ мочи: рН – 6,0; белок – 0,021 г/л; удельный вес – 1,020; лейкоциты – 5-7 в поле зрения; эпителий переходный – 1-3 в поле

зрения; соли – кристаллы мочевой кислоты; слизи, эритроцитов, сахара нет.

- Биохимическое исследование крови: АЛТ – 0,32 ммоль/ч л (норма 0,06-0,14), АСТ – 0,24 ммоль/ч л (норма 0,06-0,14), холестерин – 4,4 (норма 3,15-6,29), щелочная фосфатаза 5800 ЕД/л (норма 1200-6300), билирубин общий – 15,6 мкмоль/л.
- Са крови: Са – 1,2 ммоль/л (норма 2,25-2,65).
- ЭКГ: синдром удлинённого QT.
- Холтеровское мониторирование: удлинение интервала QT . Данные в пользу выраженной симпатикотонии. Пароксизмальной деятельности не выявлено.
- проба Манту – 5 мм;
- антитела к ВИЧ – отрицательно;
- липидный спектр, антинуклеарные антитела, антимитохондриальные антитела, LE клетки 3-хкратно – в пределах возрастной нормы.

Было назначено лечение: преднизолон – 0,63 мг\кг\сут, урсохол, бетаргин, кальций Д₃, панангин. Дома лечение получала нерегулярно.

При поступлении в возрасте 14 лет жалоб не предъявляла. При контрольном обследовании по месту жительства выявлено снижение гемоглобина до 84 г/л, повышение активности АлАт до 5,51 ммоль/ч л (норма до 0,64), АсАТ до 2,98 ммоль/ч л (норма до 0,45).

Объективно: состояние средней тяжести, самочувствие не нарушено, эмоционально лабильна. Кожные покровы бледные, сухие с выраженным венозным рисунком на животе и груди, обилие массивных петехий различной степени цветения. Грибковое поражение ногтевых пластин на руках. Живот увеличен в размерах. Отмечается увеличение печени до 7 см ниже края реберной дуги. Склонность к запорам.

Данные дополнительных методов исследования.

- Клинический анализ крови: Нв – 100 г/л; эритроциты – 3,22 10^{12} /л, тромбоциты – 147 10^9 /л, лейкоциты – 5,1 10^9 /л, п/я – 1%; с/я – 63%; л – 31%; м – 5%; СОЭ – 5 мм/час.
- Клинический анализ мочи: рН – 6,0; белок – 0,039 г/л; удельный вес – 1,020; лейкоциты – 25-30 в поле зрения; эпителий переходный – 1-3 в поле зрения; соли – кристаллы мочевой кислоты; слизи, эритроцитов, сахара нет.
- Бак посев мочи: бактериурия 5×10^6 , E.coli.
- Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты - 9250 , эритроциты - 750.
- Анализ мочи по Зимницкому: удельный вес 1,003-1,015.
- Копрограмма: немного мышечные волокна непереваримые, нейтрального жира, внутриклеточного крахмала, внеклеточного крахмала.

- Биохимическое исследование крови: АЛТ – 0,8 ммоль/ч л (норма 0,06-0,14), АСТ – 0,44ммоль/ч л (норма 0,06-0,14), холестерин – 4,3 (норма 3,15-6,29), щелочная фосфатаза 5800 ЕД/л (норма 1200-6300), билирубин общий - 15,8 мкмоль/л.
 - Протеинограмма: общий белок – 83,4; альбумины – 50%; глобулины α_1 - 2,5%; α_2 - 12,5%; β - 7,5%; γ - 27,5%; А/Г - 1,0.
 - Сиаловые кислоты - отрицательно; гаптоглобин –1,1; СРБ – отрицательно.
 - Коагулограмма: время рекальцификации – 2' 06"; толерантность плазмы к гепарину – 6'15"; тромботест — 4ст; фибриноген – 200; протромбиновый индекс – 80%; АЧТВ –30; Эталонжелатиновый тест – отрицательный.
 - Ретракция кровяного сгустка 46,15% (44-66%).
 - Анализ крови на сахар с нагрузкой: до нагрузки – 3,9ммоль/л; через 30 мин –5,6; через 60 мин –5,6; через 90 мин – 5,4; через 120 мин – 5,2.
 - Электролиты крови: калий – 4,41; натрий – 143; ионизированный кальций – 1,18; рН – 8,17; хлор – 102,3; магний (0,7- 1,0 мм/л) – 0,75 мм/л.
 - Уровень паратгормона - < 1 при норме 8,7 - 79,6 пг/мл.
 - Церулоплазми – 322,0 (норма 180-450мг/л).
 - УЗД органов брюшной полости: Печень – увеличение правой доли КВР – 131мм (норма – до 125 мм), толщина – 94мм (норма – до 100 мм); левая доля несколько уменьшена, высота – 38мм (норма – до 50 мм), толщина – 55 мм (норма – до 80 мм), край закруглен, эхогенность повышена, контрастирование стенок желчных протоков, Воротная вена – 11 мм, расширена, печеночные вены 8 мм, не расширены. Желчный пузырь – 53x23мм, загиб шейки, стенка утолщена до 3,5 мм, холедох не расширен, камней нет. Поджелудочная железа – визуализируется частично (выражен метеоризм), головка – 19 мм, тело – 13 мм, размеры в норме, контуры четкие, структура и эхогенность не изменены. Селезенка – 125x51 мм, увеличена, однородная. Селезеночная вена 8мм, расширена. Почки – расположены типично. Правая 103x59мм, левая 110 x 50мм паренхима – 19мм, однородная, ЧЛС не расширена. Солевой диатез. Мочевой пузырь - норма. Асцит не определяется.
- Заключение: увеличение линейных размеров печени и селезенки, повышенная эхогенность печени.
- УЗД органов малого таза: матка в anteflexio 19 x 7 мм, уменьшена, эндометрий не лоцируется. Яичники: правый 17x9 мм, левый 15 x 8 мм, уменьшены, без признаков фолликулогенеза. УЗД картина соответствует 6-7 летнему возрасту.
 - ЭКГ: ЧСС 83 в 1 минуту, ритм синусовый. Синдром удлиненного QT.
 - ДпЭхоКГ сердца: пролапс митрального клапана.
 - Допплерография органов брюшной полости: гепатолиенальный синдром. Диффузные изменения паренхимы печени. Признаков портальной гипертензии не выявлено.

- Эхоэнцефелограмма: М эхо D = М эхо S = 64. Ширина М эхо 5,0. Смещения не выявлено. Нормотензия.
- ЭЭГ: признаки нижнестволовой дисфункции. Десинхронный тип, плоский вариант.
- Эходоплерография сосудов ГМ: регионарная ангиодистония в каротидном бассейне с вазоспастическими реакциями.
- Рентгенография органов грудной клетки: на обзорной рентгенограмме органов грудной полости в прямой проекции легочные поля укорочены за счет неполного вдоха, удовлетворительной прозрачности. Легочный рисунок нечеток, сгущен в нижних отделах. Корни легких не расширены, структурны. Синусы свободны. Куполы диафрагмы имеют ровные контуры. Сердце митральной конфигурации, в размерах не увеличено.
- УЗИ щитовидной железы: расположена типично, правая доля 40x12x11 мм, левая доля 37x9x11 мм, перешеек 2 мм, V=4,6см³, не увеличена, структура однородная, эхогенность не изменена.
- Холтеровское мониторирование в течение 24 часов: удлинение интервала QT . Данные в пользу выраженной симпатикотонии. Пароксизмальной деятельности не выявлено.
- В соскобе из пораженных ногтевых пластин обнаружены нити грибов (*Microsporiumcanis*).
- Осмотр эндокринолога: диффузный зоб I степени, отставание в половом развитии.
- Осмотр пульмонолога: интерстициальное поражение легочной паренхимы.
- Осмотр невролога: патологии не выявлено.
- Осмотр детского гинеколога: задержка полового развития.
- Осмотр генетика: учитывая наличие аутоиммунного гепатита, диффузный зоб I степени и гипокальциемию, задержку темпов полового развития, а так же онихомикоз кистей клинически установлен диагноз: синдром MEDAC– аутоиммунный полиэндокринный синдром.

Окончательный диагноз: *синдром MEDAC – аутоиммунный полиэндокринный синдром. Аутоиммунный гепатит средней степени активности, нарушение функции печени, геморрагический синдром. Гипокальциемия. Синдром удлиненного QT. Задержка темпов полового развития, первичная аменорея. Гипопаратиреоз. Онихомикоз кистей. Диффузный зоб I степени. Задержка темпов полового развития, первичная аменорея.*

Лечение: диета стол № 5, преднизолон– 40 мг/сут. (0,88 мг/кг/сут), аспаркам, кальций Д₃, урсохол, бетаргин, адметин.

При поступлении через 2 месяца девочка жалоб не предъявляла. Объективно: состояние по заболеванию средней тяжести. Положительная динамика: самочувствие не нарушено, эмоционально лабильна. Кушингоидное телосложение (на фоне приема глюкокортикостероидов). Кожные покровы бледные, сухие венозный рисунок выражен в меньшей

степени, петехии не определяются. Грибковое поражение ногтевых пластин на руках сохраняется. Живот увеличен в размерах. Печень сократилась до 5 см ниже края реберной дуги. Склонность к запорам.

Данные дополнительных методов исследования.

- клинический анализ крови: Hb – 108 г/л; эритроциты – $3,89 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоциты – $176 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты – $5,1 \cdot 10^9$ /л, п/я – 1%; с/я – 63%; л – 31%; м – 5%; СОЭ – 5 мм/час.
- клинический анализ мочи: рН – 6,0; белок – отрицательный; г/л; удельный вес – 1,020; лейкоциты – 2-3 в поле зрения; эпителий переходный – 1-3 в поле зрения; соли – кристаллы мочевой кислоты; слизи, эритроцитов, сахара нет.
- Биохимическое исследование крови: АЛТ – 0,19 ммоль/ч л (норма 0,06-0,14), АСТ – 0,12 ммоль/ч л (норма 0,06-0,14), холестерин – 5,4 (норма 3,15-6,29), щелочная фосфатаза 2400 ЕД/л (норма 1200-6300), билирубин общий – 12,8 мкмоль/л.
- Протеинограмма: общий белок – 81,1; альбумины – 50%; глобулины α_1 – 2,5%; α_2 – 12,5%; β – 7,5%; γ – 27,5%; А/Г – 1,0.
- Сиаловые кислоты – отрицательно; гаптоглобин – 1,1; СРБ – отрицательно.
- Анализ крови на сахар с нагрузкой: до нагрузки – 3,9 ммоль/л; через 30 мин – 5,6; через 60 мин – 5,6; через 90 мин – 5,4; через 120 мин – 5,2.

Лечение: диета стол № 5, преднизолон – 50 мг/сут. (1,04 мг/кг/сут), аспаркам, кальций Д3, урсохол, адметин. Диспансерное наблюдение.

Литературная справка по клиническому наблюдению №12

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (АПС-1, кандидо-полиэндокринный синдром, MEDAC — Multiple Endocrine Deficiency Autoimmune Candidiasis) — редкое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Причиной развития АПС-1 является мутация гена аутоиммунного регулятора (AIRE), расположенного на длинном плече 21 хромосомы (21q22.3), проявляющаяся иммунодефицитом с развитием аутоиммунной агрессии против ткани эндокринных желез и нарушением клеточной иммунной реакции против *Candida albicans* вплоть до полной анергии. АПС-1 единственное аутоиммунное заболевание с моногенным характером наследования.

Традиционно аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа характеризуется сочетанием гипопаратиреоза, хронического кожно-слизистого кандидоза и первичной надпочечниковой недостаточности. Во всем мире принято считать клиническим критерием установления диагноза данного синдрома сочетание двух из трех вышеупомянутых клинических симптомов. Однако клиническая картина заболевания значительно разнообразнее и

включает в себя аутоиммунное поражение ряда эндокринных и неэндокринных органов. Классической триаде заболевания могут сопутствовать первичный гипогонадизм, (клинически он проявляется первичной или вторичной аменореей), первичный гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита, сахарный диабет 1 типа. Среди неэндокринных заболеваний при АПС-1 выявляются алопеция, витилиго, пернициозная анемия, синдром мальабсорбции, аутоиммунный гепатит, аномалия зубной эмали, эктодермальная дисплазия, изолированный дефицит Ig A, бронхиальная астма, гломерулонефрит.

Первым признаком аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа чаще всего является кандидоз, который проявляет себя на первом году жизни. Кожно-слизистый кандидоз носит хронический и рецидивирующий характер. При этом отмечается поражение слизистых ротовой полости, гениталий, кожи, ногтей, реже в процесс вовлекается желудочно-кишечный тракт, дыхательные и мочевыводящие пути. Другие симптомы могут развиваться через много лет. На фоне кандидоза в первую декаду жизни ребенка диагностируют гипопаратиреоз. Клинические проявления гипопаратиреоза разнообразны: парестезии и мышечные судороги, сходные с эпилепсией. Первичный гипокортицизм длительное время протекает в латентной форме и манифестирует у большинства пациентов в течение второго десятилетия жизни острой надпочечниковой недостаточностью.

Лечебная программа включает заместительную терапию гормональными препаратами, а так же лечение кандидоза кожных покровов и слизистых. Прогноз зависит от присоединения таких осложнений какими является сепсис, а так же неопластические заболевания.

Клиническое наблюдение №13

Ребенок Б., 11 месяцев, поступил с жалобами матери на: одышку, шумное, периодически стонущее дыхание, продуктивный кашель, повышение температуры тела до 38.2°C, вялость, слабость, отказ от еды, однократную рвоту.

Из *анамнеза жизни и заболевания* известно, что ребенок от I нормально протекавшей беременности. Роды в сроке гестации 40 недель со стимуляцией родовой деятельности. Масса тела при рождении 3850 г. Ребенок родился с кефалогематомой на правой теменной кости, которая самостоятельно рассосалась на 4-е сутки. До 5 месяцев находился на грудном вскармливании. Рос и развивался с задержкой: голову начал держать с 4 месяцев, сидеть с 8 месяцев. Вялость отмечалась с 3 месяцев, эпизоды нарушения глотания с 5 мес., в 7 месяцев появилось шумное хриплое дыхание, в 9 мес. - рвоты, не связанные с приемом пищи. За последние 2 месяца потерял в массе до 800 грамм. В течение 11 месяцев 3 раза острые бронхиты. В 8 месяцев находился на стационарном лечении по поводу острого бронхита, гидроцефально-гипертензионного синдрома. На 3-е сутки после выписки из стационара состояние мальчика ухудшилось, лихорадил на фебрильных цифрах, выросла одышка, отказывался от еды, появилась рвота, в связи с чем госпитализирован в многопрофильный стационар областной детской больницы.

При поступлении в стационар состояние тяжелое за счет кардиореспираторной недостаточности, неврологической симптоматики, метаболических нарушений. В сознании, вял, беспокойный, гипертонус мышц конечностей, запах ацетона изо рта. Кожные покровы бледные, кашель изредка, одышка смешанного характера. Выявлены фенотипические особенности: голова гидроцефальной формы, высокий лоб, уплощенный затылок, насечки на левом ухе, мраморность кожи, изодактилия пальцев стоп. Аускультативно в легких жесткое дыхание, обилие сухих и мелкопузырчатых влажных хрипов с обеих сторон. Тоны сердца ритмичные, приглушены, тахикардия до 110 в минуту, Артериальное давление 95/50 мм.рт.ст. Живот не вздут, мягкий. Печень на 2 см ниже края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Диагноз: *острый обструктивный бронхит. Гидроцефально-гипертензионный синдром.*

Получал лечение: смесь «Фрисо», овощной суп, антибактериальную терапию (цефипим, амикацин, ванкомицин), короткий курс парентеральных глюкокортикостероидов, β-адреномиметики (вентолин), противовирусные препараты (гропринозин, назоферон), капилляростабилизирующие средства (L-лизин), иммуномодулирующие средства (биовен-моно), ингаляции, эубиотики («Preema»). На фоне проводимого лечения общее состояние улучшилось.

Дыхание проводилось во все отделы легких, хрипы не выслушивались. Спустя 4 дня отмечалось нарастание неврологической симптоматики, метаболических нарушений (отсутствие продуктивного контакта с окружающими, малоэмоциональность, адинамия, мышечная дистония по гипертоническому типу, разгибательный гипертонус, увеличение размеров печени до 7 см ниже края реберной дуги).

В динамике наблюдения проводится дифференциальный диагноз с болезнью Помпе (α -глюкозидаза 0,57 нмоль/ч/мл - активность исследованного фермента соответствует значениям нормы (0,3-1,2), болезнью Нимана – Пика (кислая сфингомиелиназа – 1348 пмоль при норме 200 – 3500 пмоль), болезнью Гоше (β – глюкозидаза – 1862,5 пмоль при норме N 200 – 2000 пмоль), болезнью Фабри (β – галактозидаза – 3,12 нмоль при норме 0,5-3,2 нмоль). В качестве конкурирующих диагнозов рассматривались болезнь Коновалова-Вильсона (медь крови – 16,8 мкмоль/л (N 8 –19 мкмоль/л), церулоплазмин – 329 мг/л (N 180 –450 мг/л), болезнь Брутона (данные иммунограммы позволяют исключить болезнь Брутона), муковисцидоз (пилокарпиновая проба 24,7 мэкв (N до 40 мэкв.), наследственные нарушения обмена.

Данные дополнительных исследований:

- Клинический анализ крови: эритроциты 2,31 (4,0-5,0 10^{12} /л), гемоглобин 95г/л (130-170г/л), тромбоциты $184 \cdot 10^9$ /л (180-320 $\cdot 10^9$ /л) лейкоциты $10,4 \times 10^9$ /л, гранулоциты 55,7%, лимфоциты 34,3%, моноциты 11%, СОЭ 10 мм/ч, токсическая зернистость нейтрофилов.
- Морфология эритроцитов: эритроциты нормохромные, анизоцитоз выражен в сторону микроцитов, макроциты – много, микроциты – немного.
- Сахар крови – при поступлении 9,1 ммоль/л, в динамике –2,83 – 3,75 – 5,3ммоль/л.
- Сахар крови с нагрузкой: сахар крови натощак – 4,8 ммоль/л, через 30 мин. после еды – 6,2 ммоль/л, через 60 мин. после еды – 6,5 ммоль/л, через 3 часа после еды – 3,4 ммоль/л.
- Протеинограмма: общий белок – 57,4 г/л, альбумины – 74,0%, глобулины: а-1 - 4,3% , а-2 – 8,7% , b – 8,7% , γ – 4,3%, А/Г – 2,85.
- Уровень АСТ – 39,8 Ед/л (N 0-31), АЛТ –38,7 Ед/л (N 0-29).
- Смыв из зева и носа на вирус: антигенов вирусов гриппа и респираторных вирусов не найдено.
- ПЦР герпес VI типа, ВЭБ, ЦМВ – отриц.
- Иммунограмма: Т – лимфоциты (CD 3) – 75 % (N 58 – 67 %), В - лимфоциты (CD 22) – 19 % (N 12 – 23 %), Т – лимфоциты (CD 4) – 44% (N 38 – 50%), Т – лимфоциты (CD 8) – 30% (N 18 – 25%), НК – кл. (CD 18) – 15 (N 8 – 17%) , Т – лимфоциты актив. (CD 25) – 31 (N 32 – 41%), Ig A – 0,48 г/л (N 0,37 + - 0,18), Ig M – 0,72 г/л (N 0,54 + - 0,23) , Ig G – 5,71 г/л (N 6,61 + - 2,96), фагоцитоз с латексом, ФН – 50 % (N 45 –

- 65%), ЛКБ – 1,03 ед. (N 1,23 + - 0,015), ЦИК 3,5% ПЕГ – 8,4 (N 10 + - 2), РФ – отриц., АСЛО – отриц.
- Мочевая кислота крови – 75,7мкмоль/л (N 149 – 458).
 - Hbs-Ag – отрицательный (0,046<K=0,10), суммарные АТ гепатита С (0,072<K=0,28) – отрицательные.
 - Рентгенограмма ОГК: на рентгенограмме ОГП в прямой проекции легочные поля повышены в прозрачности, удлинены. Легочный рисунок по периферии обеднен. Корни: правого легкого – расширен, малоструктурен; левого – за тенью средостения. Синусы свободны. Сердце – в пределах нормы. Заключение: обструктивный бронхит.
 - УЗИ ОБП с доплерографией: увеличение линейных размеров правой доли печени + 4,3 см, диффузное повышение эхогенности паренхимы печени, диффузные изменения паренхимы селезенки. Кровоток в сосудах печени в пределах нормативных значений. Признаков портальной гипертензии нет.
 - ЭКГ: синусовая тахикардия. Вольтаж снижен.
 - ДЭхоКГ: функционирующее овальное окно диаметром 2,0 мм, сброс лево – правый. Клапанный аппарат без особенностей.
 - УЗИ, доплер сосудов щитовидной железы: объем щитовидной железы соответствует возрастной норме. Эхоструктура не изменена.
 - Нейросонография: родничок закрыт. Наружная выраженная ликворная гипертензия. Межполушарная щель – 10,8 мм.
 - ЭЭГ: грубые нарушения паттерна ЭЭГ. Признаки выраженного снижения уровня биоэлектрической активности в лобных и правых височных отведениях. Доминирует высокоамплитудная тупая медленноволновая ритмика с акцентом в отведениях левой гемисферы. Выраженная медиобазальная дисфункция. При проведении функциональных проб – выраженный фотоконвульсивный ответ (быстро истощается).
 - ЯМРТ головного мозга: на серии томограмм в веществе головного мозга объемных образований и очаговых поражений не выявлено. Боковые желудочки умеренно симметрично расширены. Желудочковая система умеренно расширена. Внутренний ликвороток сохранен. Мозолистое тело умеренно диффузно истончено. Определяются гипотрофические изменения корковых отделов обеих гемисфер, наиболее выраженные в зоне лобных и височных долей. Конвексимальное субарахноидальное пространство, межполушарная щель в зоне лобных долей и обе Сильвиевы щели умеренно расширены. Умеренно расширены базальные цистерны мозга. Стволово – мозжечковые структуры, кранио – вертебральный переход – без анатомических особенностей.
- Консультации специалистов:
- Нейрохирург: по данным ЯМРТ нейрохирургической патологии не выявлено.

- Невропатолог: врожденная патология ЦНС. Задержка темпов моторного развития.
- Иммунолог: снижение γ – глобулинов, IgG позволяют думать о дефиците субклассов IgG. По данным иммунограммы имеет место активация Т – лимфоцитов киллеров(СД 8) СД3, IgM и IgA, что позволяет предположить клеточную и гуморальную активацию.
- Окулист: патологии не выявлено. Глазное дно в норме.
- Эндокринолог: данные в пользу эндокринной патологии отсутствуют.
- Сердечно – сосудистый хирург: данных в пользу ВПС не выявлено.

В дальнейшем заболевание имеет прогредиентное течение и уже к 9-му дню пребывания в многопрофильном стационаре интенсификация патологической неврологической симптоматики в виде миоклонических судорог лица, дрожательных гиперкинезов, клонусов стоп, крупноразмахистого тремора верхних и нижних конечностей, мелкоразмахистого тремора кистей, подъем температуры тела до высоких фебрильных цифр.

Наблюдение за ребенком в динамике, периоды лихорадки, прогрессирующие изменения со стороны ЦНС, позволили проводить дифференцированный диагноз с вирусным энцефалитом. Исследована кровь методом иммуноферментного анализа на ВПГ I, II, IV типов, ЦМВ, ВЭБ. Результат отрицательный.

- Ребенок консультирован повторно неврологом: наличие энцефалита мало вероятно. Врожденная патология ЦНС, церебральный тетрапарез, нельзя исключить наследственные нервно – дегенеративные заболевания.
- Окулист: сходящееся содружественное косоглазие.

Мальчик осмотрен генетиком специализированного медико-генетического центра, проведено исследование метаболического статуса: КФК – 163,2 ед/л (N 167 – 190), ЛДГ – 100,0 ед/л (N 225 – 480), фосфор - 3,9 ммоль/л (N 0,67 – 2,91), лактат - 2,44 ммоль/л (N 0,56 – 1,67), гомоцистеин > 50,0 ммоль/л (N 6,26 – 15,07), тиамин – 40,24 нмоль/л (N < 75,4), рибофлавин – 20,56 нмоль/л (N < 33), никотиновая кислота – 6,73 ммоль/л (N 4,70 – 8,34), фолиевая кислота – 60,23 ммоль/л (N 52,56 – 119,59), цианокобаламин – 0,245 нмоль/л (N 0,074 – 0,516), пиридоксин – 33,05 нмоль/л (N 14,6 – 72,80), пируват – 70,23 ммоль/л (N 45,6 – 114), аммиак – 27,03 ммоль/л (N 21 – 50).

- Высокоэффективная жидкостная хроматография аминокислот крови: таурин - 0,018 ммоль/л (норма 0,019-0,139), триптофан - 0,021 ммоль/л, (0,027-0,059), аланин - 0,418 ммоль/л. (0,144-0,349), лейцин - 0,190 ммоль/л, (0,053-0,149), изолейцин - 0,026 ммоль/л. (0,032-0,092), лизин - 0,055 ммоль/л (0,056-0,148).

- Молекулярный анализ: исследованы полиморфные варианты генов системы ферментов фолатного цикла. Установлен генотип: ген MTHFR 677 CT (гетерозигота), ген MTRR 66 GG (пат.гомозигота), ген MTR 2756 AG (гетерозигота).
- Кариотип 46, XY, G – C – окр. 1% хромосомной нестабильности.

Проведен клинический разбор по госпитальному типу: сочетание данных анамнеза (задержка физического развития), жалоб (рвота, слабость, вялость, вентиляционные нарушения), особенностей фенотипа (голова гидроцефальной формы, высокий лоб, уплощенный затылок, насечки на левом ухе, мраморность кожи, изодактилия пальцев стоп), прогрессирующей клинической полиорганности поражения (миопатический синдром, поражение нервной системы, гепатомегалия), биохимических маркеров метаболической патологии, позволили диагностировать у ребенка наследственное нарушение обмена веществ: *нарушение обмена серосодержащих аминокислот, гипергомоцистеинемия, дефицит кобаламина. Иммунная недостаточность по гуморальному типу (дефицит субклассов Ig G). Дефицитная анемия сметанного генеза, средней степени тяжести.*

Учитывая клиничко-метаболические особенности к терапии добавлены: лечебное питание детской смесью Хумана ЛП+СЦТ со среднепочечными триглицеридами; агвантар 1,0 мл 1 раз в сутки, кудесан 5 капель 1 раз в сутки, фолиевая кислота 1 мг 2 раза в сутки, пиридоксин 20 мг в сутки, карбомазепин 50 мг 2 раза в сутки, мидокалм 25 мг 2 раза в сутки, левицитам 125 мг x 2 раза в сутки.

По настоянию родителей с положительной клинической динамикой ребенок был выписан из стационара с рекомендациями: смесь «Хумана МСТ» 150,0 г 6 раз в сутки, с постепенным введением овощного прикорма, мясного фарша до 30 грамм в сутки, творога до 50 грамм в сутки, кефира до 150 мл в сутки (с учетом суточного потребления белка не более 2,9 г/кг); продолжить лечение препаратами в течение месяца. При контрольном обследовании через 1,5 месяца на фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось: нормализовалась температура тела, одышки и кашля нет, исчезли шумное стонущее дыхание, гиперкинезы, тремор конечностей, клонусы стоп, анизокория, косоглазие. Прибавка в массе тела составила 600 г. Рекомендовано наблюдение невролога, педиатра, генетика.

Данное клиническое наблюдение интересно с прежде всего диагностическим поиском и постановкой диагноза наследственного нарушения обмена. Быстрая и эффективная диагностика позволила грамотно скорректировать терапию и обозначить дальнейшую тактику ведения пациента.

Нарушение метаболизма аминокислот, особенно серосодержащих (метионин, цистеин) и их производных (гомоцистеин, цистин, таурин), сказывается достаточно ощутимо на здоровье. Основой метаболизма клетки признан метаболизм фолатов и метеонина. Нарушение метаболизма метионина приводит к тяжелым наследственным болезням, что связано с его влиянием на эпигенетическую регуляцию экспрессии многих генов, в том числе, в митохондриях. De Vigneaud в 1932 году открыл гомоцистеин, как продукт деметилирования метионина, а через несколько лет был открыт и второй путь метаболизма гомоцистеина – транссульфурация. Синдром гомоцистеинурии выделен в 1962 году, связанный с дефицитом фермента цистатионин синтазы. При данном заболевании отмечаются умственная отсталость, деформации костей, смещение хрусталика, прогрессирующие сердечно-сосудистые заболевания и высокая частота тромбозов. Гомоцистинурия встречается с частотой 1 случай на 50 000 - 250 000 новорожденных детей и передается по аутосомно-рецессивному типу наследования.

Гомоцистеин (ГЦ) – серосодержащая аминокислота, образующаяся в ходе обмена метионина. Его концентрация в плазме зависит от двух реакций метаболизма, включающих деметилирование гомоцистеина с образованием цистеина и реметилирование до метионина. Ключевыми ферментами в этих процессах являются цистатионин-β-синтетаза (ЦБС) и метилентетрагидрофолат редуктаза (МТНFR) соответственно. Витамин В₆ выступает в роли кофактора при деметилировании гомоцистеина, а витамины В₁₂ и фолат являются кофакторами в процессе реметилирования. Гомоцистеин не является структурным элементом белков, а потому не поступает в организм с пищей. Основной причиной гипергомоцистеинемии (ГГЦ) является снижение активности ферментов, обеспечивающих метаболизм ГЦ, в результате генетических нарушений и/или снижения уровня витаминов-кофакторов. В большинстве случаев повышение уровня ГЦ является следствием суммации ряда факторов. Особенности питания и образа жизни, заболевания, сопровождающиеся нарушением всасывания витаминов группы В и повышением потребления являются причинами легкой ГГЦ. Дефицит фолата в сочетании с С677Т полиморфизмом гена МТНFR, а также дефицит кобаламина и почечная недостаточность доминируют как причины умеренной ГГЦ. Выраженный дефицит фолата в сочетании с ТТ генотипом гена МТНFR или гомозиготный дефект ЦБС приводит к тяжелой ГГЦ.

Гомоцистеин обладает выраженным токсическим действием на клетку. При избытке гомоцистеина в организме, он быстро окисляется в плазме крови с образованием гомоцистина, гомоцистеиновой кислоты, в результате чего образуется большое количество радикалов, содержащих активный кислород. При этом происходит повреждение клеток эндотелия, приводящее к нарушению их многочисленных функций. Снижая биодоступность оксида азота

(NO), повышая агрегационную способность тромбоцитов, усиливая синтез интерлейкина-6, гипергомоцистеинемия оказывает неблагоприятное влияние на механизмы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, обмена липидов и коагуляционного каскада. Действие гомоцистеина направлено на глутаматные NMDA-рецепторы на нейронах, что стимулирует вход в нейроны ионов кальция и приводит к накоплению свободнорадикальных соединений в тканях. Глутаматные рецепторы распространены в нервной ткани, кардиомиоцитах, мегакариоцитах, тромбоцитах, эритроцитах, клетках костной ткани и иммунной системы, что расширяет ареал воздействия гомоцистеина на ткани.

Прооксидантные свойства гомоцистеина проявляются его аутоокислением (неферментативный путь) в присутствии ионов переходных металлов (в том числе Cu^{++}), восстановление которых является источником электронов во время образования активных форм кислорода, которые, реагируя с ненасыщенными жирными кислотами, входящими в состав мембранных липидов, инициируют реакцию перекисного окисления липидов. Липидная фаза мембран делается проницаемой для ионов водорода и кальция. Это приводит к тому, что в митохондриях окисление и фосфорилирование разобщаются и клетка оказывается в условиях недостатка АТФ. Нарушение обмена серосодержащих аминокислот приводит к многообразным серьезным последствиям для организма (повреждение стенок артерий, клеток головного мозга, структуры ДНК, развитие широкого спектра патологий, нарушение внутриутробного развития и т.д.)

В 2012 году для Vademecum Metabolicum (GeorgF.Hoffmann, и Johanne Zschocke) была разработана новая классификация нарушения обмена серосодержащих аминокислот (табл. 3.4.).

Таблица 3.4.

Классификация нарушений обмена серосодержащих аминокислот

Изолированная гиперметионинемия	Дефицит метионинаденозил-трансферазы. Признаки: зачастую бессимптомные; запах, напоминающий капусту; задержка умственного развития, неврологическое заболевание, демиелинизация.
Недостаточность S-аденозил-гомоцистеингидролазы	Повышен уровень метионина, S-адеметионина и S-аденозилгомоцистеина. Признаки: прогрессирующая задержка умственного развития, неврологическое заболевание, гипомиелинизация и атрофия белого вещества мозга.
Недостаточность метионинсинтазы	Повышен уровень метионина и гомоцистеина, мегалобластная анемия, в моче – высокий уровень метилмалоновой кислоты. Признаки: В ₁₂ -дефицитная анемия, прогрессирующая задержка умственного развития, неврологическая и

	психиатрическая манифестации.
Лёгкая гипергомоцистеинемия	Дефицит фермента метилентетрагидрофолатредуктазы.
Классическая гомоцистинурия	Дефицит цистатионин-β-синтазы. Признаки: марфаноподобный внешний вид, эпилепсия, задержка умственного развития, прогрессирующая близорукость (ранний симптом), вывих хрусталика, остеопороз, тромбоэмболия.
Недостаточность сульфитоксидазы и недостаточность кофактора молибдена	Снижен уровень гомоцистеина и цистина; повышен уровень таурина. Признаки: инфантильная эпилептическая энцефалопатия; прогрессирующая задержка психомоторного развития, тяжёлая микроцефалия.
Цистатионинурия	Недостаточность цистатионин-гаммалиазы.

Для превращения избытка гомоцистеина в метионин нужны высокие концентрации активной формы фолиевой кислоты (5-метилтетрагидрофолата). Основным ферментом, обеспечивающим превращение фолиевой кислоты в ее активную форму, является 5,10-MTHFR. Снижение активности этого фермента – одна из важных причин накопления гомоцистеина в организме. В настоящее время изучены патологические варианты аллелей, ассоциированные с гипергомоцистеинемией и цереброваскулярными нарушениями – это MTHFR 677C>T, MTHFR 1298 A>C и MTRR 66A>G.



Рис. 3.4. Метаболизм гомоцистеина

Основные направления лечения: коррекция питания (исключить: кофе, чай (черный и зеленый), гречку, творог, молочные продукты, красное мясо (свинина, говядина, баранина), твердые и мягкие сорта сыра (домашний, адыгейский); ограничить: крупы и каши (не более столовой ложки сухой крупы), остальные сорта сыра; увеличить потребление: шпината, салата, стручковой фасоли, брокколи, цветной капусты, тыквы, хурмы, моркови, рыбы, мяса птицы.) и кофакторная терапия (витамины, микро- и макроэлементы).

Основным звеном витаминотерапии следует считать фолиевую кислоту, которая в ряде случаев может использоваться в качестве монотерапии. Монотерапия фолиевой кислотой оправдана в том случае, когда тщательно собранный анамнез и проведенные анализы позволяют полностью исключить не только клинический, но и субклинический дефицит других витаминов группы В, либо при наличии у пациента аллергических реакций на витамин В₆ и/или В₁₂. Фолиевая кислота при назначении в дозах от 1 до 5 мг/день курсом не менее 3-х недель. При изолированной гиперметионинемии и недостаточности S-аденозилгомоцистеингидролазы назначается диета с ограничением потребления метионина. Недостаточность метионинсинтазы (болезнь cblG) корригируют приемом гидроксокобаламина (1 мг в сутки неделю внутримышечно, доза зависит от дефекта); бетаина (75 мг/кг/сут) и фолиевой кислотой 5-10 мг/сутки. Лёгкая гипергомоцистеинемия - фолиевая кислота 5 мг/сут, иногда витамин В₆ (пиридоксин) 100 мг/сут. Лечение классической гомоцистинурии: пиридоксин 50–100 мг/сут (плюс фолиевая кислота 10 мг/сут); если это не оказывает воздействия — диета с ограничением потребления метионина, бетаин 100 мг/кг/сут (в случае необходимости вплоть до 3 раз в сутки (300 мг/кг/сут), гидроксокобаламин (1 мг/сут перорально, начиная с возраста 5 лет), витамин С (100 мг/сут).

Клиническое наблюдение №14

Ребенок Г., 13 лет, поступила в гастроэнтерологический центр ОДКБ с жалобами на изменения на коже.

Анамнез жизни и заболевания: ребенок родился от первой беременности, которая протекала на фоне угрозы срыва в 19 недель, гестоза второй половины беременности с гипертензией, протеинурией, отеками. Девочка родилась недоношенной в сроке гестации 35 недель, масса тела 1800 гр., путем кесарева сечения в связи с явлениями эклампсии у матери. На первые сутки переведена на второй этап выхаживания в перинатальный центр, затем выписана по месту жительства. С 2 месяцев у ребенка имели место стойкие изменения на коже: длительно сохраняющиеся, плохо поддающиеся местной терапии опрелости, гиперемия щек. Лечились амбулаторно: применяли мази, без существенного эффекта. В возрасте 4 месяцев установлен диагноз: *атопический дерматит*. Получала лечение (антигистаминные препараты, мази), состояние улучшалось, однако сохранялись изменения на коже волосистой части головы, щек, естественных складок в виде гиперемии, периодического появления микровезикул, которые в последующем сливались и образовывали обширные эритематозные, псориазиформные высыпания на коже. В возрасте 1 год отмечалась генерализация процесса. Ребенок наблюдался в кожно-венерологическом диспансере, когда появлялись высыпания на коже, периодичность которых не имела закономерности и определенной периодичности. В 3 года установлен диагноз: *псориаз, распространенный, пустулезная форма*.

За время жизни генерализация процесса наблюдалась 1 раз в квартал, преимущественно в осенне-зимне-весеннее время. Неоднократно обследовалась в стационарах. В городском детском центре клинической иммунологии становлен диагноз: *синдром гипериммуноглобулинемии E. Псориаз. Субкорнеальный пустулез*. Получала энтеросгель, креон, тиосульфат натрия, реосорбилакт, нистатин, флуконазол, многократно – курсы плазмофереза, веноиммун. Улучшение состояния кожи отмечает после назначения неотигафона – периоды обострения стали реже, ремиссии – до 1,5 года. Впервые были выявлены антитела к вирусу гепатита С в возрасте 7 лет, рекомендовано лечение, которое не было проведено из-за отказа родителей. 6 лет ребенок наблюдался только у дерматолога.

Состояние ребенка ухудшилось после перенесенной ОРВИ, когда narосли изменения на коже: очаги гиперемии с пустулезными высыпаниями на туловище, конечностях, шелушение (Рис.3.5.; 3.6.; 3.7.).



Рис. 3.5.



Рис. 3.6.

Ребенок Г., 13 лет.



Рис. 3.7. Ребенок Г., 13 лет.

При поступлении в гастроэнтерологическое отделение ОДКБ обращал на себя внимание выраженные изменения на коже, гепатолиенальный синдром (печень пальпировалась до 3,5 см из-под края реберной дуги, край печени плотный, селезенка – до 3 см из-под края реберной дуги, плотной консистенции). При проведении биохимического исследования крови выявлен цитоллиз до 8 норм, при определении маркеров гепатита по данным ПЦР и ИФА обнаружен вирус гепатита В и С. Ребенку был установлен диагноз: *хронический*

вирусный гепатит В+С, с высокой степенью активности. Псориаз, пустулезный, генерализованный, тяжелая форма.

Назначена терапия:

- стол №5, режим стационара,
- лаферобион – 3 млн. х раза в неделю в/м в течение 24 недель,
- неотиказон – 10 мг в сутки,
- симптоматическая терапия (глюкокортикоиды, десенсибилизирующая, дезинтоксикационная, местная).

В динамике получен положительный результат в течении гепатита В+С, который проявлялся в нормализации размеров печени и селезенки, купировании синдрома цитолиза и виремии. Сохранялся умеренно выраженный кожный синдром с периодическими обострениями после ОРЗ, в связи с чем, больной назначен метотрексат.

В течении 3 месяцев имела место положительная динамика кожного синдрома, после чего родители самостоятельно отменили назначенное лечение. Последнее ухудшение наступило, со слов мамы, без видимой причины через 7 месяцев.

Жалобы при поступлении: обильные высыпания эритематозно-пустулезного характера, сопровождающиеся зудом, болевым синдромом.

Объективный статус: при поступлении состояние ребенка по заболеванию тяжелое. На коже лица, туловища, конечностей – яркая гиперемия, эритродермия с пустулезными элементами. На коже туловища – множественные пигментные невусы. Самочувствие нарушено за счет зуда кожи. Аппетит сохранён. Показатели физического развития соответствуют возрасту. Зев розовый. Язык обложен белым налетом. Слизистые розовые, чистые. Микрополилимфаденопатия. Перкуторно над легкими ясный легочной звук. Аускультативно в легких - везикулярное дыхание. Тоны сердца ритмичные, громкие. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание не нарушено. Стул оформлен.

Дополнительные методы исследования:

- Клинический анализ крови: гемоглобин - 138 г/л, эритроциты - $4,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты - $17,3 \times 10^9$ /л, лимфоциты - 25%, сегментоядерные - 62%, палочкоядерные - 1% , эозинофилы - 1%, моноциты - 11%, СОЭ- 10 мм/ч, тромбоциты - 220×10^9 /л.
- Клинический анализ мочи в норме.
- Копрограмма: умеренная креаторея, амилорея, неперевариваемая и перевариваемая клетчатка – много.
- Анализы кала на яйца глистов, простейшие, стронгилоидоз, описторхоз, соскоб на энтеробиоз – отрицательны.
- Острофазовые показатели – в норме.

- Функциональные пробы печени: АСТ - 25 (норма до 37), АЛТ - 20 (норма до 31), холестерин -7,3 (норма до 6,0), В-липопротеиды 64 (норма до 55), щелочная фосфатаза 1200 (норма 1200-6300), билирубин общий - 11,9, связанный - 2,1, свободный - 9,8. Тимоловая проба - 3,2.
- Амилаза крови -25 г/ч*л.
- Диастаза мочи - 73 г/ч*л.
- LE клетки не выявлены.
- Альфа-фетопротеин – 9 (норма 9,5нг/мл).
- Анализ крови на маркеры вирусных гепатитов – ПЦР ВГВ и ВГС – отрицательны.
- Антиядерные антитела, антитела к ДНК – отрицательны.
- УЗИ органов брюшной полости: печень +3 см, токсическая зернистость паренхимы, нерезкий холангит. Вены – норма. Желчный пузырь – стенка яркая, утолщена до 2-3 мм. Поджелудочная железа – смазанность эхоструктуры. Селезенка +2 см, токсикоз. Почки – умеренная отечно-токсическая реакция паренхимы, уростаза нет, едиичная солевая инкрустация.
- Консультация дерматолога: пустулезный псориаз, (вероятно, пустулезный псориаз генерализованный Цумбуша).

За время наблюдения в стационаре отмечалось волнообразное течение псориаза, с отсутствием тенденции к ремиссии по кожному синдрому. На фоне лечения глюкокортикоидами отмечалось развитие синдрома Иценко-Кушинга: прибавка массы до 4 кг, эпизоды артериальной гипертензии, «кушингоидное» лицо, отложение подкожно-жирового слоя в области бедер, живота, стрии на бедрах. Обращала внимание лекарственная аллергия у ребенка: при попытке применения препарата урсодезоксихолевой кислоты - усиление эритродермии, зуда кожи, в виду чего последний отменен.

За время пребывания в стационаре ребенок получил следующее лечение: инфузионная дезинтоксикационная терапия, тиосульфат натрия, свечи «Полиоксидоний», в/в 4% глутаргин, антибактериальная терапия (цефтриаксон), антигистаминные (тавегил), в/в сульфат магния, неотигазон 10 мг-20 мг-10 мг.

Ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии с диагнозом: *хронический вирусный гепатит сочетанной этиологии (В+С), с максимальной степенью активности. Генерализованный пустулезный псориаз (болезнь Цумбуша).*

Литературная справка по клиническому наблюдению №14

Пустулезный псориаз представляет собой сравнительно редкую форму заболевания. В последние годы наблюдается увеличение случаев пустулезного псориаза, что связывают с применением более агрессивных методов терапии.

Пустулезный псориаз может развиваться у лиц, страдающих вульгарным псориазом (60%), или появиться сразу у здоровых людей (40%). Различают генерализованные и локализованные формы пустулезного псориаза. К генерализованному пустулезному псориазу относят тип Цумбуша. Характерно внезапное появление распространенных, но дискретных, горячих на ощупь эритем, сопровождающихся жжением, на которых появляются небольшие пузырьки, быстро трансформирующиеся в стерильные пустулы. Местами пустулы сливаются в более крупные очаги (озера). Поражаются любые участки кожи, включая лицо и волосистую часть головы, может развиваться эритродермия. В течение нескольких месяцев заболевание имеет рецидивирующий характер. Пустулезный псориаз может быть распространенным или локализованным. Острый распространенный вариант пустулезного псориаза называют болезнью Цумбуша. Течение заболевания сопровождается общими реакциями (лихорадкой, ознобом, слабостью) и типичными изменениями на коже.

Болезнью Цумбуша чаще встречается у лиц женского пола. Локализуются высыпания большей частью на шее, верхней части груди, в подкрыльцовых впадинах, на плечах, половых органах, иногда на спине, животе, бедрах. Локализация высыпаний в области вульвы называется краурозом вульвы, а на крайней плоти и головке полового члена - краурозом полового члена. При этом очаг поражения отличается сухостью, склерозирован. У женщин вход во влагалище сужается, отмечается нестерпимый зуд. У мужчин субъективных ощущений не бывает. Сужение крайней плоти приводит к фимозу. Со временем наступает атрофия кожи, отмечается пигментация кожи очага поражения.

Патогенез псориаза Цумбуша неизвестен. Большинство авторов расценивает его как самостоятельное заболевание. Гистологически в эпидермисе на ранних стадиях заболевания, отмечаются утолщения, гиперкератоз, роговые пробки в устьях волосяных фолликулов определяется субкорнеальная полость, содержащая нейтрофилы, в поздней - атрофия. Дерма отечна, наблюдается лимфоцитарная инфильтрация, капилляры расширены, коллагеновые волокна гомогенные.

Все формы псориаза характеризуются нейтрофильной инфильтрацией рогового слоя эпидермиса. Пустулезная форма псориаза клинически манифестирует в случае достаточно большой инфильтрации нейтрофилами. Некоторые препараты могут вызывать обострение заболевания за счет увеличения миграции нейтрофилов в очаги поражения.

Протекает тяжело, приступообразно. Началу высыпаний предшествует подъем температуры до высоких цифр. Сопровождается вялостью, слабостью, болезненностью. Кожа становится красной, горячей на ощупь. Затем появляются высыпания, которые выглядят как пузырьки с прозрачным содержимым.

Если процесс развивается на фоне уже имеющегося псориаза, высыпания образуются на поверхности псориатических бляшек, могут сливаться между

собой, быстро распространяются по всей кожной поверхности. При присоединении инфекции содержимое пустул становится мутным, гнойным. Инфицирование опасно для жизни. В период разрешения пузырьки вскрываются и ссыхаются.

Дифференциальную диагностику следует проводить с красным плоским лишаем.

В лечении на первом месте инфузионная терапия - препарат гемодез, быстро удаляющий токсины из организма. Применяют преднизолон, но следует учесть, что преднизолон способен сам спровоцировать развитие пустулезного псориаза (в 40 % случаев). Лекарственные аналоги ретиноевой кислоты (этретинат) восстанавливают эпидермис, способствуя обновлению и регенерации кожных покровов. Местно применяются кортикостероидные мази, средства, улучшающие кровообращение и трафику тканей. При отсутствии эффекта возможно применение противопсориазического препарата «Неотигазона» («Ацитретин»).

Клиническое наблюдение №15

Девочка С., 16 лет, находится под наблюдением с двухлетнего возраста. Из анамнеза болезни известно, что ребенок болен с полуторогодовалого возраста, когда впервые было отмечено резкое увеличение живота в размерах, отеки передней брюшной стенки, конечностей, желтушное окрашивание кожи.

Анамнез болезни: В полуторогодовалом возрасте заподозрена опухоль печени, в связи с чем в хирургическом отделении многопрофильного стационара проведена биопсия печени, не подтвердившая опухолевидного образования. Установлен диагноз портального цирроза. Девочке было рекомендовано диспансерным наблюдение, однако родители проходили на контрольные обследования нерегулярно, от медикаментозного лечения родители отказались. Данная клиническая картина сохранялась на протяжении последующих 8 лет с присоединением геморрагического синдрома в виде спонтанных синяков и десневой кровоточивости. В возрасте 9 лет при проведении УЗИ брюшной полости предположен тромбоз печеночных вен. Однако от дальнейшего обследования и лечения родители категорически отказались.

При поступлении в возрасте 14 лет состояние девочки по заболеванию тяжелое. Кожные покровы сухие, бледные, желтушность видимых слизистых и кожных покровов, “кукольное лицо”, на лице – телеангиоэктазии и сосудистые “звёздочки”, на грудной клетке и животе – расширенная венозная сеть. Вес при поступлении 48 кг (-1,5 δ). Окружность живота 88 см, положительный симптом флюктуации. Печень выступает на 10 см ниже края реберной дуги, селезёнка на 8 см.

В биохимических и клиническом анализе крови обращали внимание тромбоцитопения, гипопротейнемия, гипоальбуминемия, увеличение АЛТ до 3 норм, гипербилирубинемия - 74,8 ммоль/л за счет неконъюгированного билирубина, увеличение протромбинового времени до 20 сек. Серологическое обследование не выявило маркеров вирусного гепатита.

По данным ультразвуковой доплерографии – увеличение линейных размеров обеих долей печени +9 см. Селезёнка +8 см. Структура паренхимы крупнозернистая, повышение плотности паренхимы печени, капсула печени волнистая (цирротические изменения). Визуализация сосудов печени неудовлетворительная, сосудистый рисунок резко деформирован, уплотнение стенок воротной вены; портальная гипертензия, дилатация печеночных вен, уменьшение скорости кровотока. Асцит 5-6 литров.

При проведении фиброгастроуденоскопии: застойная гастроуденопатия, варикозное расширение вен пищевода нижнегрудного отдела II степен.

Консультация генетика: гликогеноз IV типа (болезнь Андерсена).

Биопсия печени с окраской препаратов по Мак-Манусу: подтвержден мелкоузловой цирроз печени, накопление гликогена изменённой структуры позволило установить диагноз гликогеноз IV типа.

Учитывая ассоциацию синдромов портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности (ПКН), был предположен диагноз: гликогеноз IV типа (болезнь Андерсена), цирроз печени, обменный, мелкоузловой, сформированный, с портальной гипертензией, варикозным расширением вен пищевода, нарушением белково-синтетической функции печени (по шкале Чайльд-Пью А степени); асцит.

В связи с сохраняющимся асцитом, резистентным к проводимой терапии, прогрессированием симптоматики больной была показана трансплантация печени.

В возрасте 15 лет обследована в клинике "Сент Люк" - Брюссель, Бельгия.

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования:

Коагулограмма: частичный дефицит антитромбина, увеличение протромбинового времени до 24 сек. Резистентность фактора V к инактивирующему протеину C- тромбогенные факторы.

Обнаружена мутация по фактору V Лейдена: гетерозиготное носительство (свидетельствует о риске венозных тромбозов).

Нижняя печеночная ангиография + кавография: затруднена катетеризация печеночной вены. Внутривенные вены не визуализируются. Отмечается неоднородное кровоснабжение в правой доле печени за счёт обедненного сосудистого рисунка сегментарных ветвей воротной вены.

Гепатобиопсия: атрофия гепатоцитов в центрлобулярной зоне, венозный застой, тромбозы в области печеночных терминальных венул.

Наличие рефрактерного асцита, патологии в системе гемостаза, затруднение катетеризации печеночной вены и отсутствие ее визуализации свидетельствовало в пользу синдрома Бадда-Киари. Проведена трансплантация печени от живого родственного донора – отца (II – III сегменты).

Установлен диагноз: состояние после трансплантации печени от живого родственного донора, пластика вентральной грыжи после срединной лапаротомии. Синдром Бадда – Киари. Гетерозиготная мутация фактора V (Лейден). Вторичный цирроз печени, портальная гипертензия.

После операции ребенок продолжает лечение: диета с исключением острой, жирной, жареной пищи, кофе, шоколада, копченых изделий; програф: 7.00 – 2,5 мг, 19.00 – 3,0 мг - длительно; медрол 7.00 - 4 мг - длительно; бикарбонат 1 г x 2 р/сут. - длительно, урсохол (укрлив, урсофальк) 250 мг x 2 р/сут. – длительно, курсы антибактериальной терапии и витамина К.

Общее состояние удовлетворительное, болевой синдром отсутствует, размер печени, селезенки без тенденции к увеличению. Сохраняется нормальное число тромбоцитов. Коагулограмма в пределах нормы.

Пневмоперитонеум: трансплантат печени частично визуализируется. Воротный кровоток со скоростью около 40 см/с. Присутствует интрапаренхиматозный артериальный кровоток. Печеночные вены проходимы.

Эхо-доплер брюшной полости: сосудистый и желчевыводящий статус в норме. Селезенка гомогенна, несколько увеличена в размере. Визуализируется небольшое количество жидкости около хвостовой доли печени.

Вариабельность клинических симптомов при данном заболевании, низкая частота его встречаемости среди детей, отсутствие достоверных изменений при проведении лабораторных и инструментальных методов исследования приводит к постановке ошибочного диагноза.

В первую очередь необходимо объяснить факт постановки ошибочного диагноза – опухоль печени. Как было указано выше, при развитии синдрома Бадда-Киари происходит гипертрофия хвостатой доли печени, которую при проведении УЗИ ошибочно принимают за опухолевидное образование. Клиническая картина, изменение лабораторных показателей при данных заболеваниях могут быть схожими, поэтому необходимым является анализ крови на онкомаркеры, а также гистологическое исследование, которое и было проведено нашей больной. При ошибочной постановке диагноза «рак печени» может быть произведена гемигепатэктомия, которая не показана при лечении синдрома Бадда-Киари и приведёт к ухудшению состояния больного.

Диагноз гликогеноз IV типа (болезнь Андерсена) был установлен в связи с тем, что манифестация его происходит именно в раннем возрасте (от 6 месяцев до 2-х лет), в клинической картине – асцит, отёки конечностей, гепатоспленомегалия. Диагноз можно подтвердить при проведении биопсии печени (у больной обнаружен гликоген с измененной структурой) и обнаружении снижения активности амило-1,4:1,6-глюкантрансферазы. Основным методом подтверждения диагноза гликогеноза IV типа является молекулярно-генетическое исследование. Трансплантация печени является единственным эффективным методом лечения при печеночной форме заболевания. Тактика лечения болезни Андерсена и синдрома Бадда-Киари в декомпенсированной стадии совпадали, что позволило улучшить состояние девочки и прогноз для её жизни и выздоровления.

Литературная справка по клиническому наблюдению №15

Впервые заболевание было описано английским врачом G. Budd в 1845 г. Позднее, в 1899 г. австрийский патолог H. Chiari предоставил информацию о 13 случаях этого синдрома.

Болезнь Бадда-Киари – это нарушение оттока крови из печени, обусловленное первичным облитерирующим тромбофлебитом, пороками развития печеночных вен, их тромбозом с последующей окклюзией, характеризующееся поражением печени и развитием портальной гипертензии. Синдром Бадда-Киари – вторичное нарушение оттока крови из печени при ряде патологических состояний, не связанных с изменениями сосудов печени. Частота синдрома Бадда-Киари невысока и составляет 1:100 тыс. населения. Наиболее частыми причинами развития синдрома Бадда-Киари являются гематологические расстройства (полицитемия, ночная пароксизмальная гемоглобинурия, дефицит протеина С, дефицит протромбина III); в 9% случаев ассоциирован со злокачественными новообразованиями. У трети больных никаких сопутствующих заболеваний диагностировать не удается. Смерть наступает в результате фульминантной печеночной недостаточности, кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) или осложнений асцита (спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром, портальная гастро-, энтеро-, колопатия с оккультными кровотечениями).

Синдром Бадда-Киари разделяется по этиологии, локализации места венозной обструкции, по течению. Этиология синдрома Бадда-Киари весьма разнообразна. Выделяют:

1) механические причины: врожденное мембранозное заращение нижней поллой вены 3-х типов, стеноз печеночной вены, гипоплазия надпеченочных вен, послеоперационная обструкция печеночных вен и нижней поллой вены, посттравматическая обструкция печеночных вен и нижней поллой вены;

2) парентеральное питание;

3) опухоли: почечно-клеточная карцинома, опухоли надпочечников, лейомиосаркома нижней поллой вены, миксома I0 правого предсердия, опухоль Вильмса;

4) нарушения коагуляции: гематологические расстройства, полицитемия, тромбоцитоз, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, миелопролиферативные заболевания, коагулопатии, дефицит протеина С и S, дефицит антитромбина II, антифосфолипидный синдром, другие коагулопатии, системные васкулиты, серповидно-клеточная анемия;

5) хронические воспалительные заболевания кишечника;

6) прием оральных контрацептивов;

7) инфекционные заболевания: туберкулез, аспергиллез, филяриоз, эхинококкоз, амебиаз, сифилисе.

По локализации венозной обструкции различают:

I тип – обструкция нижней поллой вены и вторичная обструкция печеночной вены;

II тип – обструкция крупных печеночных вен;

III тип – обструкция мелких вен печени (веноокклюзионная болезнь).

По течению различают: острый (причина- тромбоз печеночных вен или нижней полой вены) и хронический (причина - фиброз внутривенных вен, вызванный воспалительным процессом). При синдроме Бадда-Киари венозная обструкция, способствуя нарастанию давления в синусоидальных пространствах, приводит к нарушению венозного кровотока в системе портальной вены, асцит и морфологическим изменениям в ткани печени. Застойные изменения в печеночной дольке способствуют развитию некроза гепатоцитов зоны III. При острой закупорке печеночных вен появляются интенсивные боли в эпигастриальной области и в правом подреберье, рвота, отмечается желтуха. При острой форме симптомы заболевания возникают внезапно и носят выраженный характер. При присоединившемся тромбозе нижней полой вены наблюдаются отеки нижних конечностей, расширение вен на передней брюшной стенке.

При хронической форме болезнь длительное время может протекать бессимптомно, в дальнейшем появляются боли в правом подреберье, рвота, гепатоспленомегалия, небольшая желтуха, асцит. При затяжном течении постепенно развивается коллатеральное кровообращение, которое проявляется расширением поверхностных вен кожи.

В основе диагностики лежат клинические проявления заболевания, доплеровское ультразвуковое исследование (гиперэхогенный тромб в просвете сосуда, уменьшение или отсутствие кровотока или гиперэхогенный тяж (полоса) на месте одной (или более) главных печеночных вен, гипертрофированная хвостатая доля печени). Достоверны в диагностике данные ангиографии (нижняя каваграфия и веногепатография). В настоящее время для диагностики синдрома Бадда-Киари широко используется мультиспиральная томография с болюсным контрастированием.

Лечение синдрома Бадда-Киари проводится только в стационаре медикаментозными и хирургическими методами. В терапии применяются диуретики, антикоагулянты, тромболитические препараты.

Вид хирургического вмешательства определяется причиной развития синдрома. При мембранозном заращении просвета нижней полой вены проводится чрескожная установка стента после баллонной дилатации, возможно проведение транскардиальной мембранэктомии. Если имеется тромбоз или обструкция нижней полой вены, то пациентам устанавливается мезоатриальный шунт. Больным с хроническим течением синдрома Бадда-Киари проводится портокавальное или мезокавальное шунтирование при условии проходимости портальной вены. Трансюгулярное внутривенное шунтирование улучшает состояние больных синдромом Бадда-Киари. Выживаемость через 4,5 года после трансплантации печени составляет 50-95%.

ГЛАВА IV. СЛОЖНЫЙ ПАЦИЕНТ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Клиническое наблюдение №16

Девочка К. 12 лет, поступила на обследование по поводу образования в области срединной линии шеи.

Из *анамнеза* известно, что ребенок от I патологически протекавшей беременности. Детали раннего анамнеза установить не удалось ввиду того, что родители от ребенка отказались и девочка воспитывается в доме ребенка. Известно, что образование в области шеи присутствует на протяжении всей жизни ребенка, с 6 лет постоянно увеличивается. Не обследовалась. В связи с затруднением глотания поступила в хирургический стационар с подозрением на кисту шеи. Произведена была биопсия образования, выявлена ткань щитовидной железы, в связи с чем ребенок направлен на дообследование в детский эндокринологический центр.

При *поступлении* обратили на себя внимание признаки системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани, задержка интеллектуального развития, вялость, снижение памяти. Температура тела 36,5°С, ЧДД – 22 в минуту, ЧСС – 78 в минуту, АД - 110/60мм.рт.ст.

Физическое развитие среднее, гармоничное: масса тела 42 кг, рост 155 см (+1.2 СО), индекс массы тела 17.5 (медиана). Половая формула $Ax2/P2/Ma3/Me1$.

Кожные покровы чистые, сухие, периорбитальные тени. В лёгких везикулярное дыхание. Тоны сердца – ритмичные, систолический шум на верхушке. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезёнка не увеличены. В верхней трети передней поверхности шеи пальпируются опухолевидное образование округлой формы, мягкое, безболезненное, не спаянное с подлежащими тканями без признаков воспалительной реакции (рис 4.1 а, б).

Данные лабораторного и инструментального обследования:

- Клинический анализ крови и мочи без патологии;
- сахар крови: 4.8 ммоль/л;
- при ультразвуковом обследовании выявлены глубокий шпоровидный загиб тела желчного пузыря, умеренная солевая инкрустация лоханок почек, пролапс митрального клапана, аномальная хорда левого желудочка, в

области передней поверхности шеи образование неопределенной формы со структурой, подобной ткани щитовидной железы;



Рис. 4.1. Образование в области шеи у девочки 12 лет
(а - вид спереди, б – вид сбоку)

- гормоны щитовидной железы: тиреотропный гормон – 9,24 (N 0,23 – 3,4), тироксин, тетраiodтиронин – 2,44 (N 2,5 – 5,8), трийодтиронин – 9,3 (N 10,0 – 23,2), антитела к тиреопероксидазе – 38,0 (N до 30 ЕД/мл);
- биопсия образования – строение ткани щитовидной железы представлено кистозно-расширенными фолликулами.
- компьютерная томография шеи – КТ–признаки шейной дистопии щитовидной железы.

На основании анамнеза, клинических данных, данных дополнительных методов обследования был диагностирован *врожденный порок развития щитовидной железы (дистопия), гипотиреоз.*

Литературная справка по клиническому наблюдению №16

Врожденная патология щитовидной железы встречается у 3-4 тысяч детей, рожденных живыми. Врожденный гипотиреоз - наиболее распространенное врожденное эндокринное заболевание, которое, при несвоевременно назначенной терапии, сопровождается развитием тяжелой когнитивной дисфункции. Согласно МКБ диагностируют: E 00 – Синдром врожденной йодной недостаточности, E 03.0 – Врожденный гипотиреоз с зубом, E 03.1 – Врожденный гипотиреоз без зуба. По данным исследователей дистопия щитовидной железы встречается в 30% случаев врожденного гипотиреоза, причем частота регистрации данного состояния за последние 10 лет снизилась на 10%.

Щитовидная железа образуется из основания глотки на 4 неделе гестации в виде дивертикула. Затем происходит его движение по тиреоязычному тракту

в область шеи, где приобретает двухдольковую структуру и сливается с вентральной частью четвертого фарингеального кармана. Таким образом, формирование щитовидной железы проходит в несколько этапов, основной особенностью которых является движение органа в каудальном направлении (рис. 4.2).

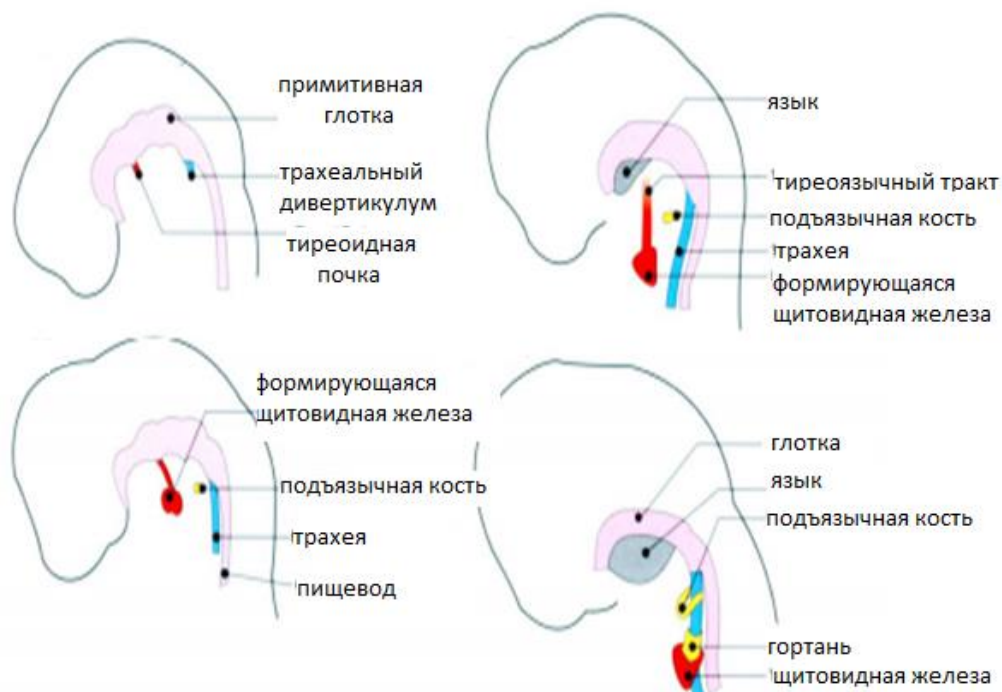


Рис. 4.2 Каудальное движение щитовидной железы в онтогенезе (по DeLauro, 2003)

Нарушение движения органа в раннем онтогенезе может приводить к шейной дистопии органа (как в рассматриваемом клиническом случае), к язычной дистопии (рис. 4.3.а), диагностика которых наиболее корректна при проведении сканирования с меченым йодом₁₂₃ либо технеция пертехнитатом (рис 4.3.б).

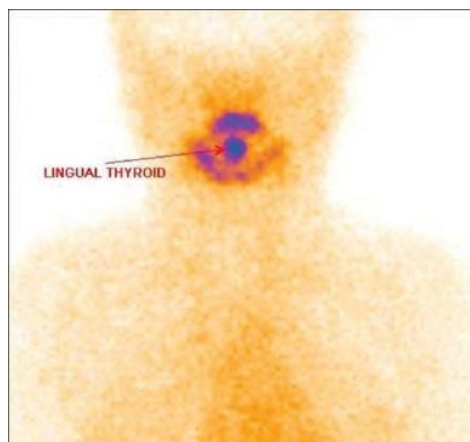


Рис. 4.3 Язычная дистопия щитовидной железы (а – при клиническом осмотре, б – сканирование с йодом₁₂₃)

Тиреоидная дисгенезия может проявляться в виде нарушения структуры без изменения топоики органа (рис. 4.4.).

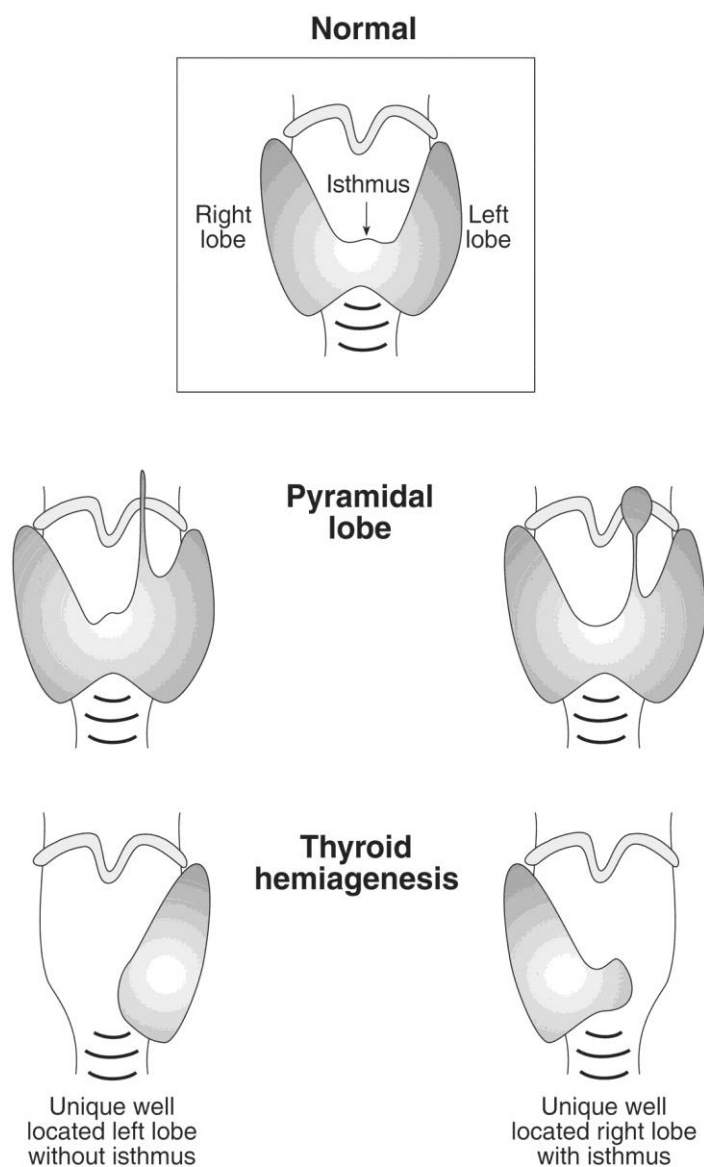


Рис. 4.4. Нарушение структуры ЩЖ без изменения топоики органа.

Особенности клинического случая.

У пациентки имеет место врожденная патология щитовидной железы – тиреоидная дистопия, явившаяся следствием нарушения движения органа во внутриутробном периоде развития, в сочетании с гипотиреозом.

Особенностью случая является поздняя диагностика врожденного порока развития и гипотиреоза как такового. Проведенные инвазивные мероприятия проводились в стандартном режиме.

Таким образом, недостаточная информированность врачей относительно особенностей развития щитовидной железы во внутриутробном периоде и возможном формировании соответствующих нарушений может привести к поздней диагностике.

Клиническое наблюдение №17

Ребенок М., 5 лет 10 мес. *Поступил* из районной больницы в тяжелом состоянии с жалобами на выраженную слабость, вялость, нарушение сознания, темную окраску кожных покровов, отсутствие аппетита. На основании анамнестических данных первые симптомы заболевания появились за 7 мес. до поступления, когда ребенок стал употреблять больше соленой пищи. Через месяц с момента начала заболевания появилась бронзовая окраска кожи. Состояние ребенка постепенно ухудшалось и через 5 мес. с момента дебюта ребенок поступает в стационар с жалобами на слабость, вялость, рвоту, которые были расценены как проявления пищевой токсикоинфекции.

После выписки состояние прогрессивно медленно ухудшалось (нарастала слабость, обезвоживание) и через 2 месяца ребенок вновь поступил в стационар по месту жительства в тяжелом состоянии, которое было расценено как острое отравление с явлениями нейротоксикоза. В связи с отсутствием эффекта, машиной санавиации в очень тяжелом состоянии ребенок переведен на следующий этап медицинской помощи – ОДКБ.

Объективно: при поступлении состояние ребенка тяжелое, сознание по шкале Глазго 10-11 баллов. Отмечалась мышечная гипотония, гипорекфлексия. Физическое развитие с резким дефицитом массы тела (рост 113 см - медиана, масса тела 16 кг - < 5 перцентиля, ИМТ 12,6 кг/м² – минус 3 СО).

T=37,1, ЧД=24, ЧСС 63, АД=90-95/60-65 на фоне внутривенной инфузии дофамина 10 мкг/кг/мин.

Кожные покровы смуглые с сероватым оттенком, участки гиперпигментации в области шеи, естественных складок, мошонки, сухие. Слизистые розовые, чистые. Органы головы и шеи без особенностей. Органы дыхания без патологии. Границы сердечной тупости не расширены. Тоны сердца ритмичные, приглушенные, короткий систолический шум над верхушкой. Тенденция к брадикардии. Пульсовая волна на лучевых артериях сниженных характеристик, периодически выпадает. Живот втянут, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень +1,5 см, селезенка не увеличена.

Из анамнеза жизни мамы аутоиммунный тиреоидит с гиперфункцией.

Лабораторные и инструментальные методы обследования:

- клинический анализ крови – анемия легкой степени, нормоцитарная, нормохромная, клинический анализ мочи – без патологии;
- УЗИ органов брюшной полости: надпочечники умеренно уменьшены в размерах (21×17 мм), эхогенность значительно повышена. Структура слоев смазана;

– электролиты крови: натрий 120,1 ммоль/л, калий – 5,35 ммоль/л, кальций 1,16 ммоль/л, глюкоза - 2,8 ммоль/л, хлор - 94ммоль/л;

На основании жалоб, данных анамнеза (постепенное начало, повышенное употребление соленых продуктов), данных объективного обследования (бронзовая окраска кожи с участками гиперпигментации, снижение артериального давления), данных лабораторных анализов (гипонатриемия, гипохлоремия, гиперкалиемия, гипогликемия) был установлен диагноз: *первичная хроническая недостаточность надпочечников тяжелой степени, фаза декомпенсации. Состояние после аддисонического криза.*

Следует отметить, что у данного ребенка наличие заболевания можно было предположить еще на ранних стадиях до появления декомпенсации при изменении окраски кожи в сочетании с повышенным потреблением поваренной соли (клинический признак гипонатриемии). Однако бронзовый оттенок кожи в связи с появлением в летнее время была расценена как загар, а изменение пищевых приоритетов вообще оставлено без внимания как родителями, так и медицинскими работниками.

Такие признаки как слабость, вялость, снижение аппетита, тошнота, рвота закономерно были расценены как признаки пищевых токсикоинфекций, которые являются значительно более распространенными, чем НН. В то же время отсутствие характерного эпидемиологического анамнеза и частые рецидивы гастроинтестинальных симптомов могли насторожить специалистов в отношении правильности диагностического подхода, особенно в сочетании с вышеизложенными признаками.

Слабость, апатичность, нарушения сознания были расценены как проявления нейротоксикоза, что может вкладываться в концепцию острого отравления. В то же время перманентное наличие признаков на протяжении нескольких месяцев в сочетании с гастроинтестинальными жалобами, изменением окраски кожи и тенденцией к употреблению поваренной соли не вкладывается в проявления острой патологии. Также отсутствуют убедительные данные о возможных фактах отравления и бактериологически подтвержденные эпизоды кишечной инфекции. Следует отметить, что все эпизоды ухудшения общего состояния происходили в связи с воздействием стресса (ОРВИ, психоэмоциональный фактор и т.п.), а в систему эффективных мероприятий неотложной помощи входили глюкокортикоиды, после отмены которых состояние нормализовалось, а затем ухудшалось, несмотря на применение всех назначенных медикаментозных средств.

Перевод ребенка на следующий этап медицинской помощи проводился на фоне инфузии допамина, что подразумевает критическое состояние кардиогемодинамики. По-видимому, гипотензия не рассматривалась в диагностическом процессе как значимый симптом. Гликемия на предыдущих этапах медицинского наблюдения не получила адекватной интерпретации.

В качестве основного диагноза рассматривались: острое бытовое отравление нафтизином, растворителем, лаком для ногтей и продуктами

горения – пластиком, нейротоксикоз, метаболическая энцефалопатия, диффузные болезни соединительной ткани, сепсис, панкреатопатия, функциональное нарушение желчного пузыря на его фоне деформации.

Таким образом, наибольшей диагностической сложностью в данном клиническом случае оказалась неспецифичность симптомов, которые рассматривались как проявления наиболее частых патологических состояний для педиатрической практики. В то же время, совокупность артериальной гипотензии, перманентной слабости, эпизодов рвоты в сочетании с повышенным употреблении поваренной соли у ребенка с прогрессирующей потерей массы тела и бронзовой окраской кожи является патогномичным симптомокомплексом. При правильной интерпретации любого из этих признаков, а также нарушений сознания диагностический комплекс должен включать оценку электролитов крови, гликемии, что в данном случае является решающим критерием, требующим оценки адреналового статуса с привлечением эндокринолога.

Литературная справка по клиническому наблюдению №17

Недостаточность надпочечников — тяжелое состояние, связанное с дефицитом в организме гормонов коры надпочечников. Основными клиническими признаками являются: анорексия, снижение массы тела, гиперпигментация кожи (преимущественно на открытых участках кожи и в местах трения), утомляемость, общая слабость и головокружение, усиливающиеся при перемене положения тела в пространстве, гипотензия, тошнота, рвота, боли в животе, диарея, артралгии и миалгии. Лабораторными диагностическими критериями НН являются гипонатриемия, гиперкалиемия, повышение уровня мочевины в крови, гипогликемия.

Наиболее часто первичная НН является компонентом полигландулярных эндокринных синдромов. Полиорганность поражений часто ведет к недооценке состояния на ранних этапах.

Острая НН (адреналовый криз) развивается при резком снижении или полном прекращении выработки гормонов коры надпочечников; хроническая НН возникает при дефиците гормонов коры надпочечников (альдостерона и кортизола). Классификация хронической НН (далее – ХНН). Первичная ХНН (болезнь Аддисона) – связанная с поражением надпочечников: врожденная; приобретенная. Вторичная ХНН – связанная с патологией гипофиза: врожденная; приобретенная. Третичная ХНН – связанная с патологией гипоталамуса: врожденная; приобретенная.

Надпочечник прилегает к почке сверху, как шапочка. Учитывая анатомическую и физиологическую незрелость надпочечников у детей до 3-летнего возраста, острую надпочечниковую недостаточность может вызвать любой из многих факторов: ряд инфекционных заболеваний (бактериальных, вирусных, паразитарных, грибковых); стрессовая ситуация; аутоиммунный

процесс (разрушение надпочечников собственными антителами); кровоизлияние в надпочечники (например, при менингококковой инфекции или при травме).

Острый синдром может развиваться и при родовой травме надпочечников (в случае тазового предлежания плода), и на фоне хронической НН, и как побочный эффект при лечении некоторыми лекарственными средствами (антикоагулянтами), и при отмене глюкокортикоидов. При первичной НН причиной является поражение надпочечников.

В настоящее время основной причиной развития НН считают аутоиммунный процесс (до 80% больных). Клинические признаки НН появляются при разрушении 95% коры надпочечников. Недостаточность альдостерона может сочетаться с первичной НН или быть самостоятельным заболеванием.

Первичная НН может быть врожденной (больше 20 генетически обусловленных заболеваний приводят к НН) и приобретенной (поражение надпочечников при инфекционных болезнях, например, при туберкулезе). Но у многих детей причина атрофии надпочечников остается неясной. Причиной вторичной НН является дефицит гормона гипофиза (гормона роста – АКТГ), который стимулирует работу надпочечников. Патология гипофиза может быть врожденной и приобретенной (при опухолях гипофиза). Причиной третичной НН является дефицит гормона гипоталамуса кортиколиберина, который регулирует функцию надпочечников.

В группу риска по развитию НН входят: дети с наследственным заболеванием, для которого характерна НН, хоть она пока и не проявилась; дети из семей, в которых есть лица с НН или с каким-либо наследственным заболеванием; дети с аутоиммунным заболеванием эндокринных органов (прежде всего щитовидной железы); дети после операции или лучевой терапии в области гипофиза или гипоталамуса; дети с врожденным карликовым ростом (гипофизарным нанизмом).

Симптомы острой НН. Начальными признаками аддисонического криза являются: малоподвижность ребенка, сниженный тонус мышц, сниженное кровяное давление; пульс учащен, одышка, уменьшено суточное количество мочи. Характерными являются и симптомы со стороны пищеварительного тракта: боль в животе различной локализации и интенсивности, тошнота и рвота, понос, быстро приводящие к обезвоживанию ребенка. Кожные покровы с синюшным оттенком, появляется «мраморность» кожи, кровоизлияния на коже разного размера и формы. Конечности на ощупь холодные, температура тела снижена. Если криз является следствием кровоизлияния в надпочечники различного происхождения или отмены глюкокортикостероидов, то клинические симптомы появляются внезапно и быстро нарастают до развития коматозного состояния. Значительное снижение уровня калия в крови может привести к остановке сердца. В более редких случаях такими могут быть начальные проявления молниеносной формы Аддисоновой болезни. Если же

острый гипокортицизм является проявлением декомпенсации при хронической НН, то клинические проявления развиваются постепенно, за неделю и более: усиливается пигментация кожи, нарастают слабость, ухудшение аппетита, снижение активности и подвижности ребенка, подавленное настроение. Появляются рвота и боли в животе, нарастают признаки сердечно-сосудистой недостаточности у ребенка с последующим развитием комы.

Симптомы хронической НН. При врожденном недоразвитии надпочечников клинические проявления могут появиться сразу после рождения: физиологическая потеря веса выше нормы, дети вялые, срыгивают, мало прибавляют вес, тонус тканей снижен, мочеиспускания обильные. Обращает на себя внимание потемнение кожи, а иногда и слизистых. Любое заболевание или диспепсические проявления могут спровоцировать развитие острого криза НН у такого ребенка. У старших детей хроническая НН развивается медленно, родители часто не могут указать время начала заболевания. Все проявления связаны с недостаточным количеством альдостерона и кортизола в организме, что приводит к нарушениям минерального и углеводного обменов. Слабость и снижение активности ребенка отмечаются обычно к концу дня и исчезают после ночного сна. Эти проявления могут быть спровоцированы какими-либо заболеваниями, операциями, психо-эмоциональными нагрузками. Достаточно часто отмечаются боль в животе, снижение аппетита, тошнота, рвота, жажда, запоры и поносы. Понос и рвота вызывают еще большие потери натрия, и могут спровоцировать возникновение острой НН. При Аддисоновой болезни снижается систолическое и диастолическое кровяное давление в связи с уменьшенным объемом циркулирующей крови и дефицитом глюкокортикоидов. Пульс при этом замедленный; резкое изменение положения тела вызывает головокружения и обмороки. Дефицит глюкокортикоидов вызывает приступы гипогликемии (снижение сахара в крови) по утрам и спустя 2-3 часа после еды: появляется выраженное чувство голода, бледность, потливость, дрожь в теле. Гипогликемия приводит к функциональным изменениям со стороны нервной системы: появляются снижение памяти, апатия, рассеянность, подавленное настроение, страхи, нарушение сна. Возможно появление судорог.

Если НН сопутствует генетическому заболеванию адренолейкодистрофии, при котором поражается белое вещество ЦНС и кора надпочечников, то неврологические проявления в виде нарушения походки, судорог появляются значительно раньше, чем признаки НН.

Пигментация кожи и слизистых отмечаются почти у всех детей – беспигментная форма редко встречается при вторичной НН.

Пигментирование может возникать намного раньше, чем другие проявления хронической НН. Кожа приобретает светло-коричневый, бронзовый или золотисто-коричневый оттенок. Особенно заметна пигментация в области гениталий у мальчиков, сосков грудных желез, рубцов, мелких суставов, на слизистой десен. Длительное сохранение загара может быть первым сигналом

имеющейся НН. Иногда пигментированные участки кожи располагаются рядом с депигментированными. С развитием НН пигментация усиливается.

Чем раньше проявляется заболевание, тем больше отстают дети в половом и физическом развитии от своих сверстников. При неправильном (гермафродитном) строении половых органов необходимо исключать различные варианты врожденной недостаточности коры надпочечников. Диагностика Симптомы сердечно-сосудистой недостаточности у ребенка (коллапс, шок), отсутствие эффекта от дезинтоксикационной терапии и применения сосудосуживающих средств при остром заболевании у детей свидетельствуют о надпочечниковой недостаточности.

Кроме учета вышеописанных клинических симптомов НН, для диагностики применяется ряд лабораторных методов: определение уровня гормонов и электролитного состава крови, уровня сахара в крови. Изолированное снижение уровня натрия характерно для глюкокортикоидной недостаточности, а снижение натрия при повышенном уровне калия – для минералокортикоидной недостаточности. При исследовании гормонального профиля в случае острой НН выявляется сниженный уровень в крови кортизона или альдостерона (или обоих гормонов) и 17-оксипрогестерона. При первичной НН уровень АКТГ в крови повышается, а при вторичной – снижается; снижаются также 17-КС и 17-ОКС в моче.

Из инструментальных методов применяются ЭКГ для выявления признаков гиперкалиемии и УЗИ надпочечников, что позволяет выявить недоразвитие надпочечников, кровоизлияние в них. Обязательно в диагностике учитывается семейный анамнез.

Для ранней диагностики НН дети из группы риска должны обследоваться 2 раза в год и наблюдаться эндокринологом. Кроме осмотра и вышеперечисленного лабораторного обследования таким детям проводят специальную пробу с АКТГ. Проба позволяет выявить резервные реакции надпочечников на стресс: если при проведении пробы уровень кортизола ниже 550 ммоль/л – у ребенка имеется субклиническая НН.

Лечение острой НН проводится в реанимационном отделении. В индивидуальном порядке назначаются: дезинтоксикационная терапия, коррекция электролитного дисбаланса и гипогликемии (снижения уровня сахара в крови), гормональные препараты (гидрокортизон или преднизолон). Выраженным минералокортикоидным действием обладает Дезоксикортикостерона ацетат. При необходимости проводится противошоковая терапия. Лечение проводится под постоянным лабораторным контролем. В случае преходящей острой НН, возникшей при инфекции вследствие кровоизлияния в надпочечники, глюкокортикоиды, в зависимости от состояния ребенка, применяют коротким курсом.

Лечение хронической НН. Гормональные препараты с заместительной целью применяются всю жизнь. При первичной хронической НН применяются и глюкокортикоиды, и минералокортикоиды. Из глюкокортикоидов для

заместительной терапии чаще всего применяется Гидрокортизон, так как у него наименее выражен побочный ростоподавляющий эффект. После прекращения роста ребенка могут назначаться другие гормоны с более длительным действием (Дексаметазон, Преднизолон) – дозы подбираются в зависимости от клинических проявлений и лабораторных данных. Дозы глюкокортикоидов корректируют при возникновении инфекции, при стрессах, травмах, операциях. В качестве заместительной терапии минералокортикоидами используется Флудрокортизон. В коррекции дозы препарата нет необходимости, так как выработка альдостерона в процессе жизни меняется очень мало.

Для новорожденных и грудных детей применение минералокортикоидов для возмещения дефицита альдостерона является залогом их умственного и физического развития. Грудничкам при первичной НН требуется добавлять в пищу поваренную соль (0,5-1 ч.л. в сутки). На фоне заместительной терапии не исключается развитие острого адреналового криза: при возникновении какого-либо заболевания (особенно у маленьких детей); при нерегулярном приеме замещающих препаратов; при стрессовой ситуации (чаще у старших детей).

Для обеспечения своевременного и правильного оказания помощи на случай криза рекомендуется надевать ребенку специальный браслет, на котором указаны заболевание, название и доза препаратов, которые ребенок получает, номера телефонов врача и родителей.

Критериями эффективной поддерживающей терапии глюкокортикоидами являются: хорошее самочувствие, нормальный вес ребенка и нормальное кровяное давление, отсутствие симптомов передозировки гормональных препаратов. Если ребенок не прибавляет в весе и давление не нормализуется, то следует комбинировать препараты с минералокортикоидами – обычно это необходимо при тяжелой форме хронической НН.

При своевременной диагностике и правильном лечении в течение всей жизни не только исчезает угроза для жизни ребенка, но и создаются условия для его нормального развития.

Клиническое наблюдение № 18

Мальчик М., 2 месяца, от III беременности (I-я закончилась рождением девочки, страдающей эпилепсией, II-я – самопроизвольным абортom в раннем сроке). Беременность протекала на фоне угрозы прерывания в течение всего срока, артериальной гипертензии, иммунологического конфликта. Родители работают на ферме по уходу за животными. Отец страдает алкоголизмом. Брак не зарегистрирован. Роды в сроке 33-34 недели, по шкале Апгар - 4-6 баллов. В неонатальном периоде имела место длительная желтуха, стридор, в связи с чем находился в отделении патологии новорожденных. В эндокринологическое отделение поступил по подозрению на гипотиреоз.

Данные клинического осмотра при поступлении: состояние ребенка тяжелое по совокупности патологии. При осмотре обращали на себя внимание множественные признаки недифференцированной соединительно-тканной дисплазии. На осмотр и звуковые раздражители реагирует вяло. Крик хриплый, негромкий, дыхание стридорозное. Голова округлой формы, микроцефалия. Большой родничок 2 x 2 см, не напряжен, не выбухает. Взгляд не фиксирует, плавающие движения глазных яблок. Рефлексы выражены симметрично, снижены, равно как и тонус мышц конечностей. Видимые слизистые влажные. Кожные покровы бледно-розовые, при беспокойстве возникает мраморность преимущественно в периферических отделах конечностей, а также незначительный периоральный цианоз. Подкожно жировой слой выражен слабо, распределен равномерно. Перкуторно над легкими легочной звук, аускультативно - пуэрильное дыхание, которое проводится во все отделы, выслушиваются проводные хрипы из верхнего респираторного тракта (стридор). Границы относительной сердечной тупости не расширены. Аускультативно тоны сердца громкие, ритмичные, выслушивается мягкий систолический шум с оптимумом в 3 межреберье у левого края грудины. Живот правильной округлой формы, равномерно участвует в акте дыхания, не вздут, пальпации доступен, пупочное кольцо расположено низко. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу, яички в мошонке, микропенис (длина пениса - 1 см, при норме $3,5 \pm 0,44$ см). Анус сформирован. Стул желтый, кашицеобразный, без патологических примесей, 2-3 раза в сутки. Мочеиспускание в достаточном объеме. Ребенок на искусственном вскармливании с рождения.

Физическое развитие на момент рождения соответствовало средним значениям для ребенка, рожденного на 34-й неделе гестации (75-я перцентиль по показателям массы и длины тела). Оценку физического развития ребенка,

рожденного недоношенным, целесообразно проводить с учетом коррекции на гестационный возраст согласно рекомендаций ВОЗ. Так, на момент осмотра (в возрасте 2 месяцев), с учетом коррекции, показатели массы тела (3700 г) и роста (51см) соответствуют 10-й перцентили. Мать сообщила, что периоды повышенного аппетита перемежаются с эпизодами отказа от еды.

Данные обследования.

- глюкоза крови натощак - 4,2 ммоль/л, через 2 часа после еды - 5,9 ммоль/л, K^+ – 4,60 ммоль/л; Na^+ – 135,2 ммоль/л; Ca^{2+} – 2,5 ммоль/л;
- гормоны щитовидной железы: тиреотропный гормон – 3,2 мкМЕ/мл (N 0,23 – 3,4), тироксин, тетраiodтиронин – 12,99 пмоль/л (норма 10,0-23,2), неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз отрицательный;
- СТГ базальный – 4,7 нг/мл (норма 0,02-1,23), ИФР-1 = 110,3 нг/мл (норма 90-120); кортизол крови – 198,9 нмоль/л (норма 150-660), АКТГ – 24,72 пг/мл (норма 5,0-60,0), ЛГ – 3,4 мМЕ/л (норма 0,8-8,4), ФСГ – 6,29 мМЕ/л (норма 1,0-11,8);
- консультации: сурдолог/отоларинголог – тугоухость I ст./врожденный стридор; невролог – гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, восстановительный период, синдром тонусных нарушений; офтальмолог - гипоплазия дисков зрительных нервов.
- молекулярно-генетическое обследование: кариотип 46,XY; полиморфизм в генах фолатного цикла (в гене MTRR – в гомозиготном, MTHFR – в гетерозиготном состоянии);
- нейросонография: признаки врожденных пороков развития ЦНС, аплазия полости прозрачной перегородки, деформация и гипоплазия сосудистых сплетений, деформация рельефа борозд в области височных долей, порэнцефалия. Межполушарная щель в норме, эхогенность паренхимы не изменена, сосудистая пульсация удовлетворительная;
- МРТ головного мозга: аплазия прозрачной перегородки, дисгенезия хиазмы, гипоталамо-гипофизарная область без особенностей (рис.4.5.).

Таким образом, у ребенка, рожденного от неблагоприятно протекавшей беременности, имеет место септооптическая дисплазия, представленная аплазией прозрачной перегородки, дисгенезией хиазмы с гипоплазией дисков зрительных нервов без анатомического и функционального дефекта гипоталамо-гипофизарных структур. Согласно спектру тяжести нарушений при септооптической дисплазии, имеют место классические признаки дебюта, которые требуют динамического наблюдения за пациентом, относящимся в группу высокого риска по формированию пангипопитуитаризма.

Зарегистрированные также у ребенка гипоплазия щитовидной железы, тугоухость I степени, врожденный стридор, микропенис целесообразно

рассматривать как другие проявления множественных врожденных пороков развития, сформированных в периоде раннего фетогенеза.

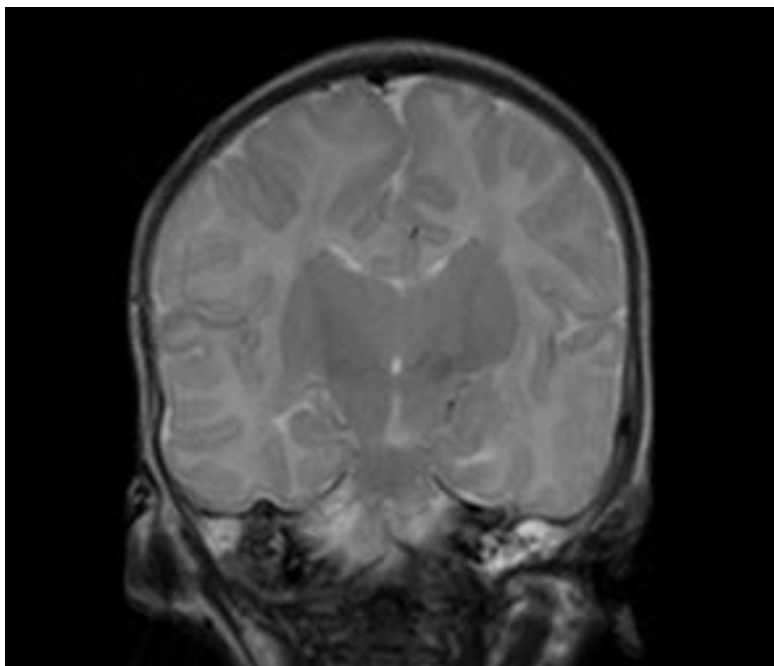


Рис. 4.5. Аплазия прозрачной перегородки, выявленная при обследовании ребенка М.

Ребенку был выставлен диагноз: *Множественные врожденные пороки развития: септооптическая дисплазия (аплазия прозрачной перегородки, дисгенезия хиазмы, гипоплазия дисков зрительных нервов обоих глаз), микроцефалия, гипоплазия щитовидной железы, тугоухость I ст., врожденный стридор). Полиморфизм в генах фолатного цикла. Резидуально-органическое поражение ЦНС, восстановительный период, синдром тонусных нарушений.*

Наблюдение в динамике (через 6 месяцев, ребенку 8 месяцев). Физическое развитие с учетом коррекции на гестационный возраст: рост 65 см (- 1,4 SD), прибавка роста за 6 месяцев 14 см (- 1,5 SD), масса тела 7,3 кг (25-я перцентиль), окружность головы 42 см (9-я перцентиль). Яички пальпируются в мошонке. Длина пениса 2,0 см (нижний предел для доношенного новорожденного). При общем осмотре ребенок апатичен, на осмотр реагирует слабо, крик негромкий. Выраженная задержка психомоторного развития (активно не переворачивается, не следит за игрушкой, не пытается сидеть, гулит редко, не дифференцирует окружающих). Рефлексы снижены, симметричны. Выраженная бледность кожного покрова. Со стороны внутренних органов без значимых отклонений.

Лабораторное обследование в динамике: ТТГ, св.Т4, СТГ, ЛГ, ФСГ, кортизол, глюкоза в крови - в пределах референтных значений, что свидетельствует об отсутствии клинико-лабораторной презентации гипоталамо-гипофизарного компонента септооптической дисплазии к 6 месяцам.

Септооптическая дисплазия является редким дефектом, проявляющимся гетерогенными клиническими проявлениями, генетическая причина которых определяется лишь у незначительного числа пациентов. Начальные клинические проявления являются прерогативой диагностики заболевания неонатологами и педиатрами, в то время как непосредственный риск для здоровья находится в рамках эндокринной патологии.

С учетом полиморфизма клинических проявлений и их сочетаний необходимым представляется динамическое консультирование таких детей в раннем возрасте с привлечением команды специалистов (педиатра, эндокринолога, офтальмолога, невролога, нейрохирурга, семейного психолога и социального работника) для комиссионного решения вопроса о дальнейшем ведении.

Литературная справка по клиническому наблюдению №18

Септо-оптическая дисплазия (шифр МКБ -10 – Q 04.4.), известная также как синдром Морсьера (de Morsier syndrome), – клинический синдром, проявляющийся триадой признаков: гипоплазия зрительного нерва, срединные дефекты (пороки развития прозрачной перегородки и/или мозолистого тела, гипофиза), гипопитуитаризм.

Септооптическая дисплазия была впервые описана Reeves в 1941 году как ассоциация отсутствующей прозрачной перегородки с патологией оптического нерва. Позднее было установлено, что наименованные дефекты сопровождаются гипоталамо-гипофизарной дисфункцией. Классически диагноз устанавливается при наличии двух и более компонентов. По различным данным у 30% имеет место полная манифестация, у 60% регистрируется атрезия прозрачной перегородки, у 62-80% - гипопитуитаризм.

Анатомия дефекта. Прозрачная перегородка (Septum pellucidum) – тонкая треугольная пластина, разделяющая передние рога правого и левого боковых желудочков большого мозга, проходящая от мозолистого тела до свода и состоящая из двух листков. На рис. 4.6.-а представлена схема расположения прозрачной перегородки, на рис. 4.6.-б – томографический (ЯМРТ) срез, позволяющий визуализировать её, а также хиазму и гипофиз.

Этиология. Синдром регистрируется с частотой 1 на 10 000 живорожденных, причем большинство случаев являются спорадическими и представляют собой дефект эмбриогенеза. Существуют отдельные публикации о детектированных генетических нарушениях у пациентов со срединными дефектами, как, например, HESX1 мутация или SoxB1-DependentSonic hedgehog Expression in the Hypothalamus. В то же время, регистрируется связь с юным возрастом матерей таких детей, внутриутробным воздействием кокаина, вальпроатов.

Тем не менее, причины данной патологии все еще являются предметом дискуссии, а клинические проявления обуславливаются значимостью совокупных нарушений.

Анатомия срединных структур

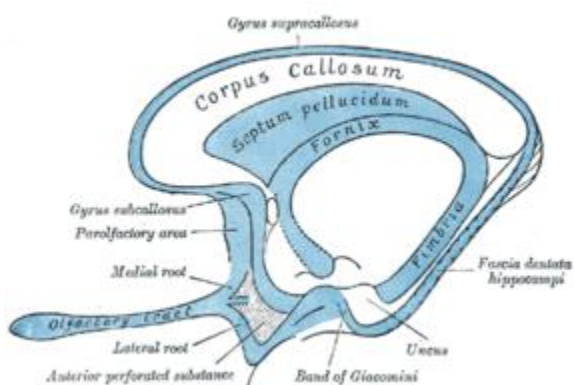


Рис. 4.6.а Сагиттальный разрез, схема

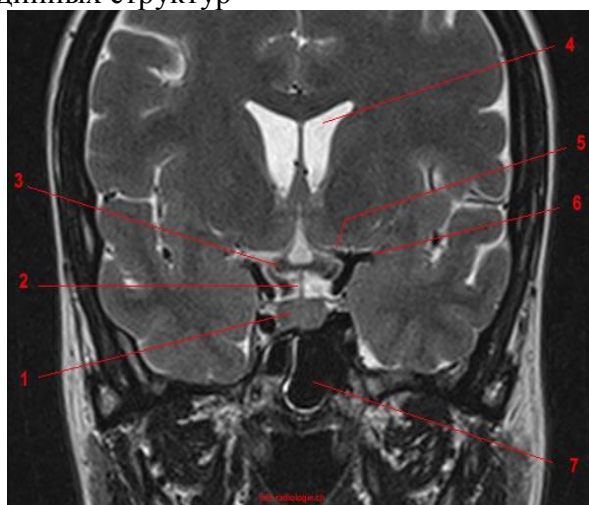


Рис. 4.6. б. Фронтальный разрез, ЯМРТ

- 1- гипофиз;
- 2- ножка гипофиза (Infundibulum)
- 3- хиазма зрительных нервов (chiasma opticum);
- 4- боковой желудочек.
- 5- передняя мозговая артерия;
- 6- средняя мозговая артерия
- 7- клиновидная пазуха

Клинические проявления. Сущность проявлений, собственно, связана с анатомическим дефектом и может иметь значительную вариабельность. Так, нарушения со стороны ЦНС могут как вообще не проявляться, так и манифестировать в виде грубых психических нарушений с когнитивными расстройствами и дефектом интеллекта, церебрального паралича, повторяющегося судорожного синдрома. Патология органа зрения разнопланова: могут регистрироваться полная слепота на один или оба глаза, расширение зрачка в ответ на свет, нистагм (быстрое, произвольное в возвратно-поступательное движение глаз), страбизм. Сообщают, что значительное нарушение зрения регистрируется у 23% пациентов, билатеральная гипоплазия зрительного нерва – у 57 %, унилатеральная – у 32%.

Гипоталамо-гипофизарные нарушения проявляются также в зависимости от анатомической заинтересованности дефекта теми или иными вариантами гипопитуитаризма. Наиболее часто уже в периоде новорожденности регистрируются гипогликемия, конъюгационная желтуха, плохая прибавка в массе тела, микропенис, неполное опущение яичек в мошонку. Позднее у детей формируется задержка роста, соматополового развития. На любом этапе может

остро дебютировать надпочечниковая недостаточность, а также проявления гипотиреоза.

Спектр тяжести нарушений каждого из компонентов триады представлен на рис. 4.7.

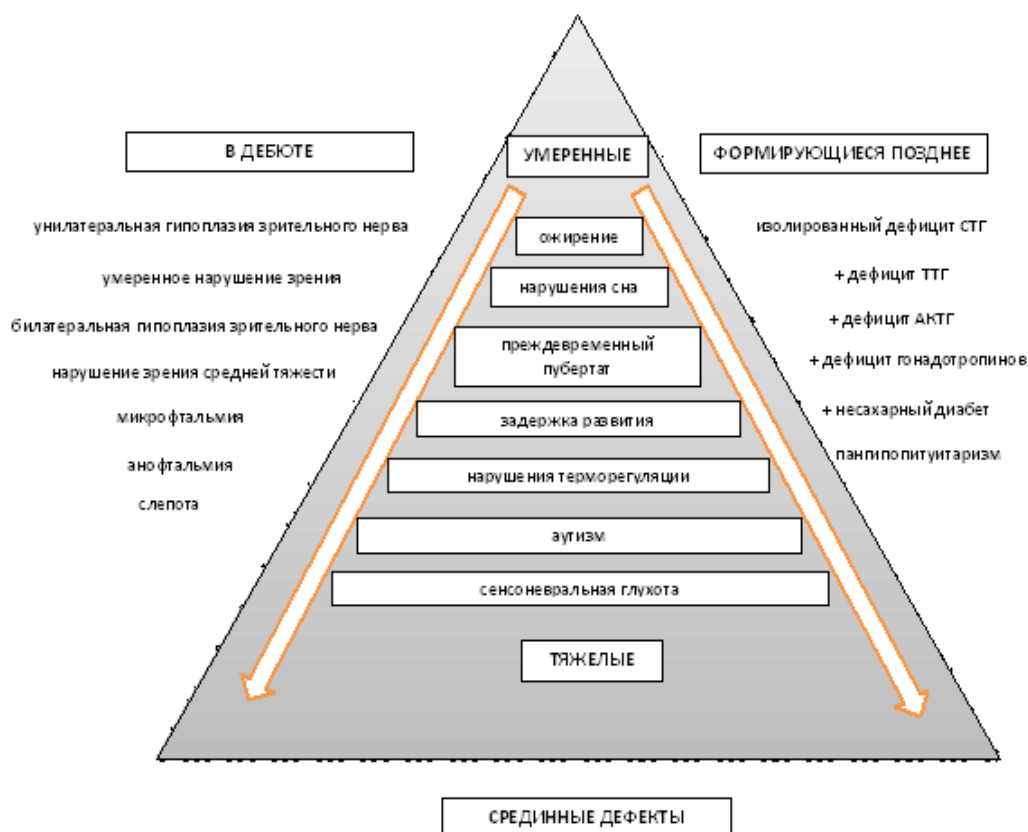


Рис. 4.7. Спектр тяжести проявлений септооптической дисплазии

Таким образом, наличие как минимум 2 компонентов триады требует пристального внимания к пациенту и тщательного его обследования, которое должно включать в себя:

1. Тщательный сбор анамнеза как семейного (кровное родство, случаи задержки развития, эндокринной патологии, патологии ЦНС), так и индивидуального (характер течения беременности, особенно на ранних сроках, курение, употребление медикаментозных препаратов и пр.).
2. Объективные клинические признаки (антропометрические статус и анамнез, наличие желтухи, судорог, дефектов развития, состояние органов зрения, гениталий).
3. Консультация окулиста с целью уточнения патологии органа зрения (микрофтальмия, страбизм, нистагм, состояние диска зрительного нерва, зрение как таковое).
4. Визуализация ЦНС: эхокопическое исследование головного мозга (при наличии ультразвукового окна) с последующим проведением ЯМРТ (уточнение типа дефекта прозрачной перегородки, анатомического состояния хиазмы, гипоталамуса и долей гипофиза).

5. Функциональное состояние гипофиза: ТТГ, СТГ, кортизол, ЛГ, ФСГ, сахар крови (в случае выявленных нарушений использовать действующий диагностический протокол).

Лечение. Лечение ребенка с септооптической дисплазией проводится группой специалистов (педиатр, эндокринолог, офтальмолог, невролог, хирург) в соответствии с протоколами лечения.

ГЛАВА V. СЛОЖНЫЙ ПАЦИЕНТ В КЛИНИКЕ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ И ПАТОЛОГИИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Клиническое наблюдение № 19

Мальчик С., 4 лет, поступил с *жалобами* на частые рвоты, вялость, слабость, нарушение сна, задержку темпов психо-речевого развития.

Из *анамнеза* жизни известно, что ребенок родился от 2-й физиологически протекавшей беременности, I срочных родов в сроке гестации 36 – 38 недель, путем кесарева сечения (грыжа поясничного отдела позвоночника L5-S1 у матери). Масса тела при рождении – 4350 г., рост – 55 см., закричал сразу. На грудном вскармливании до 2-х месяцев. Голову держит с 2-3 месяцев, сидит с 6,5 месяцев, ходит с 10 месяцев. Психомоторное развитие на 1-ом году жизни соответствовало возрасту. С 1,5 лет - задержка речевого развития, двигательная гиперактивность, низкая концентрация внимания.

У отца периоды немотивированной агрессии, быстрое истощение внимания, гиперактивность. Родословная отягощена по сердечно-сосудистым заболеваниям, онкопатологией.

В 2 года 7 месяцев перенес инфекционный мононуклеоз, аденоидит лечился в инфекционной больнице.

Мать считает ребенка больным с 3 лет, когда после удара по лицу тупым предметом возникла ушибленная рана (наложены швы под общим наркозом). В 3,5 года после употребления жирного творога впервые появились рвоты во время сна, в последующем вялость. Обследован у гастроэнтеролога: дискинезия желчевыводящих путей, панкреатопатия. Консультирован неврологом, психиатром: минимальная мозговая дисфункция, синдром задержки темпов речевого и психомоторного развития, легкий вестибуло-атактический синдром, синдром гиперактивности с дефицитом внимания, синдром ликворо-венозной дистензии. Дисметаболическое состояние неясного генеза. Проведено лечение: глутаргин, хофитол, ноофен, тенотен, кальция гопантенат. Мать отмечает незначительное улучшение в состоянии, повторение рвот.

В 3 года 9 месяцев впервые консультирован генетиком. Установлен диагноз: *гипергомоцистеинемия, нарушение активности ферментов фолатного цикла*. Назначено лечение: витамин В₆, витамин В₁₂, бетаин, на фоне которого уровень гомоцистеина снизился до нормальных цифр, улучшилось общее состояние. Через 2 месяца после перенесенного бронхита мать повторно

обращается к генетикам с жалобами на гиперактивность, периоды агрессии сменяющиеся вялостью, слабостью, рвотой. При обследовании выявлен повышенный уровень аммиака 260,99 мкмоль/л (норма 18-72 мкмоль/л). Ребенок госпитализирован в многопрофильный областной стационар с уточненным диагнозом: *нарушение обмена серосодержащих аминокислот, гипераммонемия. Нарушение форм поведения.*

При поступлении в стационар обращали внимание широкое лицо, оттопыренные уши, широкий корень носа, высокое небо, короткая шея, широкое стояние сосков, гипермобильность суставов, розовая окраска ладоней (рис. 5.1.а,б). В соматическом статусе без особенностей. При обследовании: функциональные пробы печени - цитолиз до 7 норм; медь сыворотки крови - 20,5 мкмоль/л (N 10 - 18), медь мочи - 1,17 мкмоль/л (N 0,03 - 1,26), церулоплазмин крови - 219,6 мг/л (N 180 - 450). Консультация невролога: нарушение форм поведения. Консультация психиатра: синдромом дефицита внимания с гиперактивностью. Исключены гепатиты, болезнь Вильсона-Коновалова. В диете рекомендовано ограничение белка до 1,2 г. на кг, пантогам 0,5 г. в сутки месяц, бетаргин 1/2 ампулы 2 раза в сутки после еды на 14 дней, карнитин 20 капель 3 раза в сутки в течение 30 дней. Ребенок выписывается домой с диагнозом: *нарушение обмена серосодержащих аминокислот, гипераммонемия, синдромом дефицита внимания с гиперактивностью.*

Спустя 3-и месяца на фоне проводимой терапии появились повторные ежедневные рвоты до 7 раз в сутки в вечернее и ночное время, нарастание гипервозбудимости, сменяющееся вялостью, сонливостью, шаткость походки, промахивание при попытке взять предмет, эпизоды спутанности сознания. При исследовании уровня аммиака в амбулаторных условиях отмечалось повышение до 391,49 мкмоль/л (норма 18-72 мкмоль/л). Мальчик госпитализируется повторно в многопрофильный областной стационар представляется на международный консилиум в составе генерального директора Украинского института клинической генетики Гречаниной Е.Я. и профессора кафедры медицинской генетики медицинского университета Техаса (США) Р. Маталона. Учитывая вышеизложенные жалобы, данные анамнеза, клинико-генеалогического анализа, данные соматического и неврологического статусов, дополнительных методов обследования (повышение уровня аммиака в крови – от 391,49 до 89,44 мкмоль/л (норма 18-72 мкмоль/л), гиперорнитинемия 1,373 мг (N 0,345-1,008), увеличение уровня цитруллина в моче 737,18 ммоль/моль (KREA), а также отсутствие эффекта от проводимого ранее лечение, установлен диагноз: *Гипераммонемия. Синдром ННН (гипераммониемии, гиперорнитинемии, гомоцитруллинурии). Полиморфизм в системе генов фолатового цикла (гетерозиготный компаунд MTRR A66G/MTR A2756G). Гипергомоцистеинемия.* Назначено лечение: ограничение белка в диете, гепа-мерц, гепабене, канадский йогурт. В динамике наблюдения исключается порфирия (аминолевулиновая кислота составила 18,7 мкмоль/л

сутки (при норме 3,9 - 19,0 мкмоль/в сутки), проводится дифференциальный диагноз с нарушением обмена кобаламина (изменения метаболитов пиримидинов), нарушением в цикле образования мочевины (снижен уровень мочевой кислоты 1,22 Ед/г). В стабильном состоянии ребёнок выписан домой из стационара с рекомендациями: исключить из рациона белковые продукты, бульоны, какао, шоколад, печень, субпродукты, желе, сардины, шпроты, бобовые; исключить из рациона продукты богатые метеоцином. Продолжить прием гепабене 1/2 таблетки 1 раз в день 1 месяц, канадский йогурт по 1 капсуле 2 раза в день 1 месяц, гепа-мерц - по 1 г. на 100 мл инфузионного раствора 2 раза в день - в/в капельно.

В дальнейшем заболевание имеет прогредиентное течение и уже через два дня ребенок вновь поступает в стационар. В статусе нарастают сонливость, атоксия, гиперсаливация, отсутствие аппетита, выраженная агрессия, утрата приобретенных навыков, судорожные подергивания. Ухудшение состояния ребенка инициировано ОРВИ.

Лабораторные и инструментальные методы исследования:

- Клинический анализ крови - Нв 84 г/л, эритроциты - $2,9 \times 10^{12}$ /л, ЦП - 0,88, ретикулоциты - 8%, тромбоциты - 226×10^9 /л, лейкоциты - $6,9 \times 10^9$ /л, п/я - 3%, с/я - 73%, лимфоциты - 15%, моноциты - 9%, базофилы - 1%, СОЭ - 35 мм/ч.
- Исследование агрегации тромбоцитов: при концентрации АДФ 0,625 мкмоль/л наблюдается одноволновая агрегация с дезагрегацией. При концентрации АДФ 1,25 мкмоль/л и 2,5 мкмоль/л отмечается вторая волна агрегации с частичной дезагрегацией. При концентрации АДФ 5,0 мкмоль/л наблюдается одноволновая агрегация с частичной дезагрегацией.
- Показатели системы свертывания: АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) – 49,4 с. (N 30,5-38,5), международное нормализованное соотношение (INR) – 1,77 (N 0,8-1,3), протромбиновое время – 24,7 с. (N 10,5-15,8), остальные показатели в пределах референтных значений.
- Лактат крови – 0,97 ммоль/л (N 0,2-2,2).
- Аминокислотный анализ сыворотки крови: лизин - 1,608 мг (N 1,825-3,106), треонин - 0,397 мг (N 0,89-1,483), глицин - 0,824 мг (N 1,106-2,12), аланин - 1,034 мг (N 2,163-3,922), валин - 0,965 мг (N 2,065-2,95), изолейцин - 0,149 мг (N 0,484-0,936), лейцин - 0,616 мг (N 1,275-2,009), фенилаланин - 0,513 мг (N 0,750-1,442); повышены показатели: орнитин - 1,373 мг (N 0,345-1,008), метионин - 0,511 мг (N 0,167-0,400), аммиак - 1,634 мг (N 0,382-1,147).
- Уровень АСТ - 46,48 Ед/л (N 0-36), АЛТ - 69,17 Ед/л (N 0-29), креатинкиназа - 155,91 Ед/л (N 0-149).
- Мочевая кислота 1,22 Ед/л (N 1,68-3,84).

- Гомоцистеин крови – 5,1 (норма <5).
- Исследованы полиморфные варианты генов системы фолатного цикла - обнаружено гетерозиготный компаунд MTRR A66G/MTR A2756G.
- Газовая хроматография мочи, исследование органических аминокислот: выявлены значительные повышения урацила, цитрулина, изменение метаболитов пиримидинов, цикла Кребса.
- Тонкослойная хроматография (ТСХ) аминокислот и углеводов крови: глицин значительно повышен.
- УЗИ внутренних органов: печень увеличена до +4 см., диффузные изменения паренхимы, высокая эхогенность, венозный рисунок не изменен, отек стенки желчного пузыря, селезенка повышенной эхогенности, вены в воротах извиты, селезеночная вена – 6-7 мм, почки – отек и ишемия паренхимы, справа умеренная пиелоэктазия.
- ЭЭГ: признаки снижения уровня биоэлектрической активности во всех отведениях. Пароксизмальная активность в виде низкоамплитудных диффузных острых волн на фоне дисфункции нижнестеволовых структур.
- Эхоэг: Мэход = Мэхос= 67 мм. Ширина Мэхо - 6,0. Смещения не выявлено. Признаки ликворной гипертензии.
- Ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга: регионарная ангиодистония в средней мозговой артерии, передняя мозговая артерия с увеличением скорости кровотока и вазоспастическими реакциями.
- ЯМРТ головного мозга: на серии полученных томограмм определяется симметричное поражение в виде отека корково-субкортикальных отделов лобных, височных и теменных долей (гипоксического либо дисметаболического генеза), без масс - эффекта. Желудочковая система не изменена, боковые желудочки D>S, отток ликвора из желудочков сохранен. Срединные структуры не смещены. Кора гемисфер вне зоны описанных поражений не изменена. Субарахноидальные пространства без особенностей. Расширена до 1,11 см ретроцеребеллярная цистерна (арахноидальная киста) с гипоплазией червя мозжечка.
- Ребенок консультирован нейрохирургом – по данным МРТ головного мозга имеют место зоны корковых ишемий обеих гемисфер в бассейне средней мозговой артерии. На момент исследования в нейрохирургическом лечении не нуждается.
- Консультация невролога: задержка темпов психо-речевого развития, синдром вегетативной дисфункции со склонностью к пароксизмальным состояниям вследствие раннего органического поражения ЦНС, нельзя исключить прогрессирующую церебральную дегенерацию.

На третьи сутки с момента поступления в стационар отмечалось нарастание патологической неврологической симптоматики: появился правосторонний гемипарез, псевдобульбарный синдром, судорожные подергивания, эпизоды сомнолентности. Проводилась терапия отека-набухания

головного мозга, улучшение церебральной гемодинамики, реологических свойств крови, коррекция электролитных и дизметаболических нарушений. Данные повторных ЭЭГ, ЯМРТ свидетельствуют о прогрессировании патологического процесса: на ЭЭГ отмечается появление очага медленных высокоамплитудных волн в отведениях правой гемисферы и очаг выраженного снижения биоэлектрической активности и функциональной активности в отведениях левой гемисферы. Грубая медиобазальная дисфункция; ЯМРТ головного мозга на серии полученных томограмм головного мозга определяется обширная зона поражения в виде отека корково-субкортикальных отделов лобной, височной, теменной и затылочной долей слева (с вовлечением базальных отделов лобной и височной долей), а также поражение корково-субкортикальных отделов лобной и височной долей справа в проекции Сильвиевой щели. Описанное поражение без четких контуров, в виде диффузного отека. Определяется увеличение зоны поражения левой гемисферы и нарастание масс-эффекта - левый боковой желудочек сдавлен, срединные структуры смещены вправо до 5 мм, правый желудочек умеренно расширен. Внутренний ликвороток сохранен.

Наблюдение за ребенком в динамике, периоды лихорадки, прогрессирующие изменения со стороны ЦНС, наличие бульбарных расстройств позволили проводить дифференцированный диагноз с вирусным энцефалитом. Исследована кровь методом иммуноферментного анализа на ВПГ I, II, IV типов, ЦМВ, ВЭБ. Результат отрицательный. Ребенок консультирован нейроинфекционистом: наличие энцефалита мало вероятно.

При повторных исследованиях отмечалось нарастание уровня аммиака - 460,9 мкмоль/л., 820,57 мкмоль/л., 1000,14 мкмоль/л (норма 18-72 мкмоль/л).

Ребенок получал терапию: диета с ограничением белка (использовалась специальная смесь «Renilon», фирмы Нутриция); антибактериальная терапия (цефтриаксон, амицил, меронем, ванкомиц); иммуномодулирующая терапия (биовен моно); патогенетическая терапия (гепа-мерца, бетаргин, глутаргин, рибофлавин, цитофлавин, пиридоксин, цианокобаламин, тивортин); терапия отека-набухания головного мозга (L-лизина эсцинат, магния сульфат); препараты для улучшения метаболических процессов головного мозга (мексидол, цераксон); дезинтоксикационная терапия; поддержание коллоидно-онкотического давления плазмы; стабилизация клеточных мембран; коррекция дизэлектролитных нарушений; улучшение реологических свойств крови; профилактика стрессовых язв (гастроцепин); борьба с ДВС синдромом; обеспечение инотропной поддержки миокарда. При нарастании уровня аммония в плазме >500 мкмоль/л в комплекс терапии, как один из патогенетических методов лечения, включались сеансы гемодиализа, однако ввиду нестабильности гемодинамики их использование прекращалось.

Несмотря на проводимую терапию, состояние ребенка ухудшилось: больной недоступен речевому контакту, в ответ на болевые раздражители — хаотичные движения в конечностях, взгляд не фиксирует,

анизокория, гортанно-глоточные рефлексы снижены, дыхание не глубокое. Учитывая быстрое прогрессирование церебральной недостаточности, угнетение стволовых рефлексов, ребенок интубирован, переведен на искусственную вентиляцию легких. Проводились консультации в режиме реального времени с участием республиканского детского невролога, республиканского анестезиолога, токсиколога, генетика университетского центра (Амстердам). Повторная консультация профессора кафедры медицинской генетики медицинского университета Техаса (США) Р. Маталона. Убедительных данных в пользу энцефалита нет. Крайняя тяжесть состояния больного обусловлена прогрессированием метаболической энцефалопатии с развитием мозговой комы III на фоне Синдрома ННН (гипераммониемии, гиперорнитинемии, гомоцитруллинурии).

Клинический диагноз: *нарушение обмена орнитина(синдром ННН): гипераммонийемия, гиперорнитинемия, гомоцитруллинурия. Полиморфизм в системе генов фолатного цикла. Гипергомоцистеинемия. Метаболическая энцефалопатия. Мозговая кома III ст.*



Фото 5.1. а, б. Ребенок с ННН синдромом

Несмотря на обеспечение диеты с ограничением белка (смесь «Renilon», фирмы Нутриция), этиотропную, патогенетическую, симптоматическую терапию состояние больного прогрессивно ухудшается развивается синдром полиорганной недостаточности (церебральной, дыхательной, сердечно-сосудистой, острая почечная недостаточность), наступает асистолия. Ребенку проведены реанимационные мероприятия в полном объеме, однако эффекта не было достигнуто, зарегистрирована биологическая смерть на 28 сутки после госпитализации и 38 сутки от момента установления диагноза синдрома ННН.

Патологоанатомический диагноз: *врожденное нарушение обмена веществ: синдром ННН (гипераммонийемия, гиперорнитинемия, гомоцитруллинурия).*

Осложнения: *тромбогеморрагический синдром с массивным прогрессирующим тромбозом синусов твердой мозговой оболочки, сосудов мягких мозговых оболочек, внутримозговых сосудов. Тотальная энцефаломалация.*

Причина смерти: *полиорганная недостаточность.*

Данный случай иллюстрирует особенности течения редкого наследственного метаболического заболевания - нарушения обмена орнитина: синдром ННН (гипераммониемия, гиперорнитинемия, гомоцитруллинурия), манифестировавшего в 3-х летнем возрасте. Триггерными факторами были травма, общий наркоз, инфекция, высокая белковая нагрузка в питании. Неспецифический характер симптомов, полиорганность поражения, выраженные специфические метаболические нарушения позволили диагностировать нарушения обмена орнитина.

Литературная справка по клиническому наблюдению №19

Диагностика и лечение врожденных аномалий метаболизма - одна из самых сложных задач для педиатра. Трудности диагностики связаны с клиническим полиморфизмом заболеваний в различные возрастные периоды.

Синдром ННН (гиперорнитинемия, гипераммониемия, гомоцитруллинурия) является редким заболеванием. Редкое (орфанное) заболевание – это заболевание, которое угрожает жизни человека или хронически прогрессирует, приводит к укорочению продолжительности жизни человека или его инвалидности, распространенность которого среди населения не реже чем 1:2000 (Закон Украины о внесении изменений к Основам законодательства Украины об охране и здоровья и обеспечение продолжительности и лечения редких (орфанных) заболеваний).

Большинству детей в дебюте заболевания устанавливаются различные диагнозы, которые часто требуют трудного дифференциального диагноза. Заболевания отличаются прогредиентным течением, полиорганной недостаточностью.

По данным литературы синдром гиперорнитинемии, гипераммониемии, гомоцитруллинурии — редкое наследственное заболевание (менее 100 человек во всем мире), связанное с дефектом орнитинтранслоказы и проявляющееся высоким уровнем ионов аммония, орнитина в крови и увеличенной почечной экскрецией гомоцитруллина. Заболевание обусловлено генетически детерминированным дефектом орнитинтранслоказы. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Ген ORNT1 локализован на длинном плече хромосомы 13, в регионе 13q14.

Недостаточное поступление орнитина внутрь митохондриального матрикса нарушает функционирование цикла синтеза мочевины. Следствие этого — нарушение утилизации азотистых соединений и возникновение гипераммониемии. Отсутствие орнитина активирует трансформацию лизина в

гомоцитруллин и приводит к повышению уровня гомоцитруллина в крови и моче.

Возраст появления первых признаков широко варьирует: от неонатального периода до 18 лет. Течение приступообразное. Зачастую ранние симптомы не являются специфическими и поэтому их легко можно не распознать. Провокацией начальных клинических симптомов и очередных приступов болезни служит инфекция, анестезия, искусственное вскармливание, введение в рацион высокобелковых продуктов.

В неонатальный период дети с синдромом ННН кажутся нормальными, но вскоре они отказываются от еды, появляется тошнота, рвота, общая гипотония. Может наблюдаться быстрое ухудшение состояния здоровья, связанное с неврологическими и вегетативными нарушениями, включая вазомоторную нестабильность, приступы апноэ и кому.

В раннем детском возрасте симптомы обычно менее острые и более переменчивые, чем в неонатальный период. Они включают в себя анорексию, летаргию, рвоту, задержку в психомоторном и речевом развитии, низкорослость. Симптомы возникают эпизодически на фоне «метаболических стрессов». Затем может наступить улучшение, однако у пациента в дальнейшем прогрессирует развитие флюктуирующего уровня сознания с очаговыми неврологическими симптомами, возникают трудности в обучении. В неврологическом статусе выявляют повышение сухожильных рефлексов, рефлекс Бабинского, клонус стоп, спастический парапарез, атаксию, хореоатетоз, симптоматическую эпилепсию. В межприступном периоде неврологическая симптоматика может полностью отсутствовать. Отмечают гепатоспленомегалию. Дети избегают употребления продуктов, содержащих большое количество белка.

Отмечают повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы в крови при нормальном уровне γ -глутамилтранспептидазы. В крови и моче также повышается уровень орнитина и аммиака. Увеличена почечная экскреция гомоцитруллина и оротовой кислоты, экскреция с мочой компонентов цикла Кребса (сукцинат, цитрат, фумаровая, α -кетоглутаровой кислот). Эти нарушения становятся особенно выраженными после приема белковой пищи.

На электроэнцефалограмме у детей определяется диффузное замедление биоэлектрической активности головного мозга. При МРТ выявляется увеличение интенсивности сигнала в белом веществе головного мозга, демиелинизация или кальцификации базальных ганглиев.

Молекулярно-генетическое исследование проводят для подтверждения диагноза. Профилактику заболевания в семьях повышенного риска осуществляют с помощью пренатальной диагностики. Для этого используют определение активности орнитинтранслоказы, выявление мутаций гена ORNT1 в клетках хориона.

Целью лечения должно быть ограничение потребления белка, и в то же время диета, должна отвечать требованиям, предъявляемым к нормальному

росту. Потребности в белке рассчитывают по данным Экспертного комитета ВОЗ/ЮНУ, 1985 г.; Дьюи с соавторами, 1996 г. Коррекцию питания осуществляют назначением специальных полусинтетических диетических продуктов («Dialamine», «Renilon», «EssentialAminoAcidMix»), содержащих незаменимые аминокислоты. Лекарственная терапия достигает двух целей: замена химических соединений, транспорт и синтез которых происходит аномально; удаление азота, который не экскретируется обычными метаболическими путями. Для выведения больных из острых состояний используют бензоат натрия до 500 мг/кг/сут., фенилбутират натрия до 600 мг/кг/сут., L-аргинин 300 мг /кг/сут; L-карнитин 200 мг /кг/сут. - перорально или внутривенно, внутривенное введение растворов глюкозы. Бензоат натрия конъюгирует с глицином с целью образования гиппурата, который быстро экскретируется с мочей. Это создаёт альтернативный путь поступления вещества в организм для экскреции отработанного азота, уменьшая тем самым нагрузку на орнитинный цикл. При образовании каждой молекулы гиппурата происходит потеря одной молекулы азота.

Фенилбутират натрия окисляется в фенилацетат и конъюгирует с глутамином для образования фенилацетилглутамина, который экскретируется почками. При образовании каждой молекулы фенилацетилглутамина происходит выделение двух молекул азота.

Клиническое наблюдение № 20

Ребенок Т, 1,5 месяцев доставлен в отделение интенсивной терапии в тяжелом состоянии, что обусловлено кардио-респираторной недостаточностью, заинтубирован орто-трахеальной трубкой, самостоятельное дыхание не эффективное.

Из анамнеза жизни и заболевания известно, что ребенок от 4 беременности, 2-х самостоятельных родов в сроке гестации 38 недель. Во время данной беременности мать перенесла угрозу преждевременных родов в 24 недели, ОРВИ в 26 недель, с 34 недели – бессимптомная бактериурия. По данным УЗ-скрининга: в сроке гестации –11-12 недель без патологии; в 25-26 недель без патологии; на 34 неделе, у плода эхоскопически – признаки МВПР (дилатация правых отделов сердца и легочной артерии, расширение полости прозрачной перегородки до 9 мм). Нельзя исключить гипоплазию или агенезию мозолистого тела, гипоплазия червя мозжечка, варусная установка правой стопы, гидроцеле, единственная артерия пуповины. Гипоплазия плаценты, многоводие.

Родословная отягощена по мультифакториальным заболеваниям: у матери ребенка (34 года) – хронический пиелонефрит в стадии ремиссии, варикозное расширение вен нижних конечностей. Отец (36 лет) – здоров. Брат (7 лет) и сестра (9 лет) – здоровы.

При рождении: масса – 3150 г; рост – 53 см; ОГ – 34 см; ОГК – 34 см, оценка по шкале Апгар: 1 минута – 7 б (2-2-1-1-1) 5 минута – 8 б (2-2-1-1-2).

Через сутки после рождения, с целью оперативного лечения пренатально диагностированных ВПС, ребенок был переведен в отделение кардиохирургии. На третьи сутки жизни было проведено оперативное лечение: расширяющая пластика дуги аорты, резекция каорктаии аорты, перевязка ОАП, открытая грудина. На четвертые сутки жизни проведены санация плевральной полости и сведение грудины.

Через 8 дней после оперативного лечения ребенок был переведен в перинатальный центр, где находился на ИВЛ по причине неэффективности самостоятельного дыхания.

Диагноз при переводе: ВПС: синдром гипоплазии левых отделов сердца, умеренная гипоплазия левого желудочка, аортального клапана, гипоплазия дуги аорты. Вторичный ДМПП, ОАП. Синдром Ди-Джорджи?

При поступлении состояние ребенка тяжелое за счет кардио-респираторной недостаточности, неврологической симптоматики (синдром угнетения ЦНС).

Были проведены лабораторные и инструментальные исследования, консультации смежных специалистов:

- Клинический анализ крови: гемоглобин – 133 г/л. Эритроциты – $4,21 \times 10^{12}$ /л. Гематокрит – 0,40. Тромбоциты – 200×10^9 . Время свертывания крови – нач. 2,10 минут, время свертывания крови – кон. 3,05 минут. Лейкоциты – $11,2 \times 10^9$. Эозинофилы – 1%, палочкоядерные – 3%, сегментоядерные – 47%. Лимфоциты – 38%. Моноциты – 11%.
- Глюкоза – 3,9 ммоль/л.
- Кислотно-щелочное состояние: pH – 7,5; P_{CO_2} – 28,6; pO_2 – 44; HCO_3^- – 23,8; BE_b – 1,9; BE_{ef} – 0,9.
- Анализ крови на уровень промежуточной соединительной ткани: 0,692 нг/мл.
- Бак посевы: содержимое желудка - *S. ablicans* – 10^4 ; Содержимое трахеи черырехкратно – *S. ablicans* - 10^4 , *K. Pneumonia* - 10^5 ; *K. Pneumonia* - менее 10^3 ; *K. Pneumonia* - 10^4 , *P. Aeroginosa* - 10^4 ; *K. Pneumonia* - 10^3 .
- Клинический анализ мочи: без особенностей.
- Рентгенологическое исследование на 24 сутки жизни: двусторонняя очагово-сливная пневмония, вероятно, застойного характера. Кардиомегалия.
- На 19 сутки жизни консультирован генетиком: синдром Ди-Джорджи, обусловленный микроструктурной аномалией длинного плеча 22 хромосомы. Аутосомно-доминантный тип наследования. Рекомендовано наблюдение.
- Консультация ортопеда: врожденная правосторонняя косолапость. Рекомендовано бинтование стоп 7-10 дней.

Лечение: режим ОРС, ИВЛ Aveo в режиме А/С. Вскармливание смесью Фрисо-пре через зонд. 10 % р-р глюкозы; 40 % р-р глюкозы; 7,5 % КСІ; Са-глюконат, фуросемид. Антибактериальная терапия: амикацин, меронем, цефосульбин, амицил. Противогрибковая терапия: флуконазол. С иммуномоделирующей целью: октагам. Перос: каптоприл; верошпирон. Бинтование стоп с целью коррекции врожденной косолапости.

За время лечения ребенка состояние в динамике оставалось тяжелым за счет выраженных признаков кардио-респираторной недостаточности, отсутствия признаков эффективного самостоятельного дыхания в связи с чем, для дальнейшего лечения переведен в многопрофильный стационар.

Объективно при поступлении: мальчик в сознании, открывает глаза. Кожные покровы бледные, просматривается венозная сеть, подкожно-жировой слой развит не достаточно, имеются признаки соединительно-тканной дисплазии (гипермобильность суставов, гипергастяжимость кожи, варусная установка стоп), гидроцеле справа. Видимые слизистые розовые. Температура

тела на нормальных цифрах. ЧСС – 160 в минуту. АД – 80/60 мм.рт.ст. SpO₂ – 99%. Масса – 3950 г; рост – 54,8 см; ОГ – 36,5 см; ОГК – 35,3 см.

Заинтубирован орто-трахеальной трубкой, дыхание – жесткое, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Печень увеличена до +3 см ниже края реберной дуги, селезенка +2 см ниже края реберной дуги. Физиологические испражнения не нарушены.

Диагноз при поступлении: *синдром Ди-Джорджи. МВПР. ВПС: гипоплазия левых отделов сердца, гипоплазия дуги аорты, коарктация аорты, ОАП. Состояние после хирургической коррекции. Вторичный ДМПП. Кардиомегалия. Аплазия тимуса. ВПР мочевыделительной системы: гидронефроз 4 ст, слева. Врожденная правосторонняя косолапость. Пневмония двусторонняя очагово-сливная.*

Проведены лабораторные и инструментальные исследования, консультации смежных специалистов:

- Клинический анализ крови:

День в стационаре /№	Нь	Эритр.	ЦП	Ретик.	Тромб.	Лейк.	Б	Э	П	С	Л	М	СОЭ	ТЗН
2-й/1	79	2,8	0,87	0,87%	146	4,6		1	2	53	36	8	4	+
4-й/2	93	3,2	0,87	0,87%	139	6,7		2	1	69	17	10	9	+
9-й/3	74	2,6	0,85	0,5%		4,3		1	5	55	31	8	30	
13-й/4	125	4,1	0,9	0,9%	213	8,6		1	1	64	25	9	16	+
17-й/5	97	3,3	0,89	0,89%	165	8,2	1	1	1	43	52	2	10	
13-й/6	111	3,7	0,89	2,0%	274	5,8		1	1	71	23	1	4	

- Клинический анализ мочи

День в стационаре /№	Кол-во	Цвет	Прозр.	Уд.вес	рН	Белок	Эритроц.	Лейкоц.	Эпит. переход.	Соли (оксалаты)
2-й/1	10,0	Желт	Умерен.	н/н	Кисл.	Нет	1-2 в п/зр	1-3 в п/зр	Изред.	4-6 в п/зр
4-й/2	14,0	Желт	Умерен.	н/н	Кисл.	Нет	1-2 в п/зр	1-3 в п/зр	Кое-где	2-4 в п/зр в оидной формы
9-й/3	10,0	Желт	Умерен.	н/н	Кисл.	Нет	1-2 в п/зр	1-3 в п/зр	Изред.	2-4 в п/зр
13-й/4	7,0	Желт	Умерен.	н/н	Щел.	Нет	1-2 в п/зр	1-2 в п/зр	Мест.	10-15 в п/зр
23-й/5	50	Св. желт	Умерен	1,006	Щел	Нет	Измен. м естами	2-4 в п/зр	Изред.	Нет

- Функциональные пробы печени – АЛТ (N до 0,14) – 0,07мкат/л; АСТ (N до 0,14) – 0,083мкат/л; В-липопротеиды – 34; холестерин – 2,49ммоль/л; тимоловая проба – 1,0; щелочная фосфатаза – 5600 ЕД/л; билирубин общий – 9,9мкмоль/л; прямой – 3,3 мкмоль/л; непрямой – 6,6 мкмоль/л.

- Анализ мокроты:

День в стационаре /№	Цвет	Характер	Лейкоц.	Эритро.	Эпит.	Макрофаги	Др.	МБТ
11-й/1	Белый	Слизисто-гнойный	10-15 в п/зр	Изм. 1-3 в п/зр	Плоский 2-4 в п/зр	Не обн.	Нет	Не обн.
15-й/2 (бронхоскопия)	Светло-белый	Гнойный	На ½ п/зр	Изм. 2-4 в п/зр	Плоский 1-2 в п/зр	Не обн.	Грибки немного	Не обн.

- Иммунограмма:

День в стационаре /№	6-й день/1	Норма
Лейкоц, 10 ⁹ /л	10,1	10,3-11
Лимфоц, %	14	52-69
абс. число, 10 ⁹ /л	1,42	5,4-7,59
Т-лимфоц (СД3), %	63	58-67
абс. число, 10 ⁹ /л	0,89	1,7-3,6
В-лимфоц. (СД22), %	22	19-31
абс. число, 10 ⁹ /л	0,31	0,5-1,5
СД4	45	38-50
СД8	19	18-25
СД4/ СД8	2,37	1,5-2,9
СД16	13	8-15
IgA, г/л	0,57	0,21±0,13
IgM, г/л	0,47	0,30±0,11
IgG, г/л	9,9	4,30±1,19
% фагоцитирующ. Нейтрофилов	53	40-90
Фагоцит. кол-во, ед.	1,43	1-2
НСТ-тест (спант)	31	8-12
Компл. СН50	42	40-80

- Бак посев: зев черырежратно –

- К. Pneumonia 10⁷, P. Aeruginosa - ед. колонии;
- К. Pneumonia 10⁶, P. Aeruginosa - 10⁶;
- К. Pneumonia 10⁴, P. Aeruginosa - 10⁷;
- К. Pneumonia 10⁵, P. Aeruginosa - 10⁷.

- Рентгенография ОГК:

- 1) (2-й день): изменение прозрачности легочных полей в верхних отделах, средней интенсивности, с нечеткими контурами. Легочной рисунок не четок. Корень правого легкого не расширен, бесструктурен; левого – за тенью средостения. Синусы свободны.

Купол диафрагмы имеет ровные контуры. Сердце митральной конфигурации, КТИ 62,5%, кардио-диафрагмальный угол острый. Заключение: ВПС (после хирургической коррекции), двусторонняя, верхнедолевая, очагово-сливная пневмония. (Рис. 5.2.)

2) (7-й день): определяется положительная динамика по сравнению со снимком № I в виде нормализации прозрачности обеих легочных полей в верхних отделах. Легочный рисунок не четок. Корень правого легкого не расширен, бесструктурен; левого – за тенью средостения. Синусы свободны. Купол диафрагмы имеет ровные контуры. Сердце митральной конфигурации, КТИ 61,2%, кардио-диафрагмальный угол острый. (Рис. 5.3.)



Рис. 5.2. Рё-графия ОГК №I

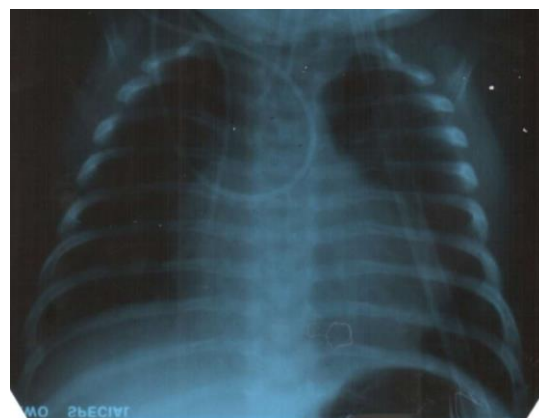


Рис. 5.3. Рё-графия ОГК №II

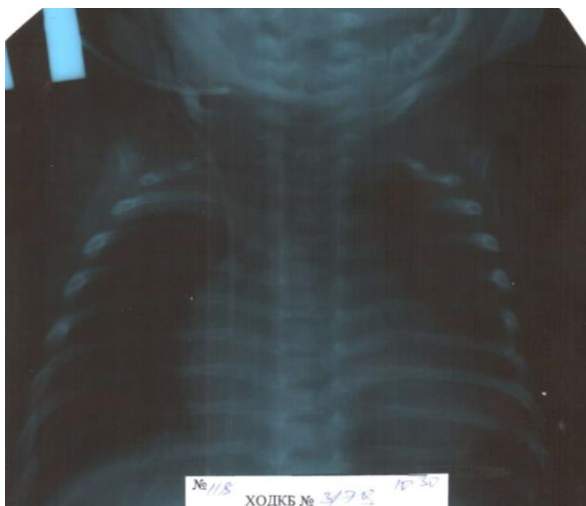


Рис. 5.4. Рё-графия ОГК №III

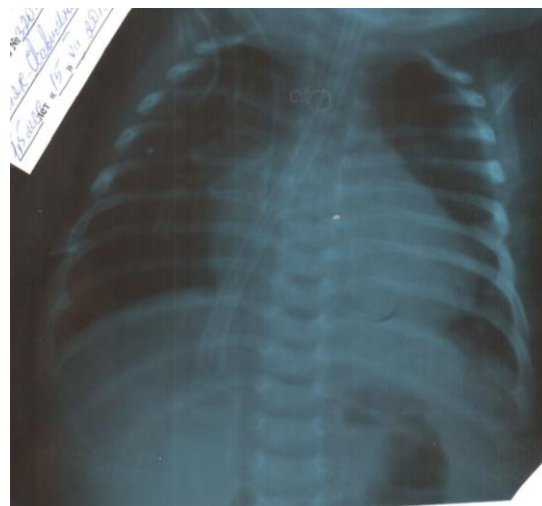


Рис. 5.5. Рё-графия ОГК №IV

3) (13-й день): отрицательная динамика (по сравнению со снимком № II) в виде ателектаза верхней доли правого легкого (возможно развитие сегментарной пневмонии). (Рис. 5.4.)

4) (15-й день): по сравнению со снимком № III положительная динамика в виде разрешения ателектаза в III-IV м/р справа. Убедительных признаков

инфильтрации не выявлено. (Рис. 5.5.)



Рис. 5.6. Rö-графия ОГК №V

5) (17-й день): по сравнению со снимком №IV положительная динамика в виде восстановления пневмотизации легочных полей. (Рис. 5.6.)

- ДэхоКГ:

День в стационаре /№	1-й день/1	8-й день/2	14-й день/3	21-й день/4	25-й день/5
КДД	14,3	17,7	15,5	17,4	15,7
КДС	6,1	8,8	19,2		6,8
Vd	5,3	9,3	5,7		6,8
Vc	0,5	1,5	1,6		0,7
УО	4,8	7,8	4,0		6,1
ФВ	90	84	71	89	88
Δ Д	0,58	0,50	0,37		0,56
d ЛП			21,0x15,0	12,0	17,9
d ПЖ	18,6	15,0	20,5	19,9	17,9
d ПП			19,0x17,0	17,1	
Δ Р кл ЛА	9,4	13,4	12,4	11,5	10,0
Δ Р них Ао	15,4	28,5	19,8	14,7	15,1
Δ Р кл Ао	9,3	10,9	3,8		3,9
Δ Р МК	6,5	6,5	3,9		4,01
Δ Р ТК		4,5	5,1	5,7	5,1
ср. давление в ЛА		47,0	34	31	34
аорта d	7,5				
d дуги Ао	15,5				
dбр. Ао	5,8				
Кровоток в брюшной аорте	Пульсирующий, с V max ² 55 см/с	Пульсирующий, с V max ² 58,5 см/с	Пульсирующий		Пульсирующий
Регургитация		I ст.		I ст.	I ст.

- УЗИ почек и мочевого пузыря: правая почка овальной формы, с ровными контурами, размеры 5,2x2,5 см, толщина паренхимы в среднем сегменте – 15,8 мм, эхогенность повышена, структура паренхимы однородная, корково-мозговая дифференциация усилена. Левая почка представлена множеством анэхогенных образований (два анэхогенных образования 45,4x35,1 мм и 40,4x32 мм с мелкодисперсной взвесью, образование 15x12,6 мм в верхнем полюсе), размеры 7,2x3,6 см, толщина паренхимы в верхнем полюсе 4,6 мм. Мочеточники не определяются. Мочевой пузырь пуст. Заключение: мультикистоз левой почки.
- УЗИ ОБП: печень 64,5x43,7 мм, увеличена до +1,7 см, структура мелкозернистая, неоднородная за счет минимальной дилатации внутрипеченочных протоков, эхогенность повышена. Воротная вена 3,1 мм, печеночные вены 4,2 мм, не расширены. Желчный пузырь после еды 2,6x0,3 мм. Селезенка 4,9x2,4 мм, не увеличена. Тимус не визуализируется.
- ЭКГ:

1) (2-й день) Заключение: выраженная синусовая тахикардия. Замедление АВ проводимости, неполный блок правой передней ножки пучка Гисса. Гипертрофия правого предсердия и правого желудочка. Реполяризационные нарушения. (Рис.5.7)

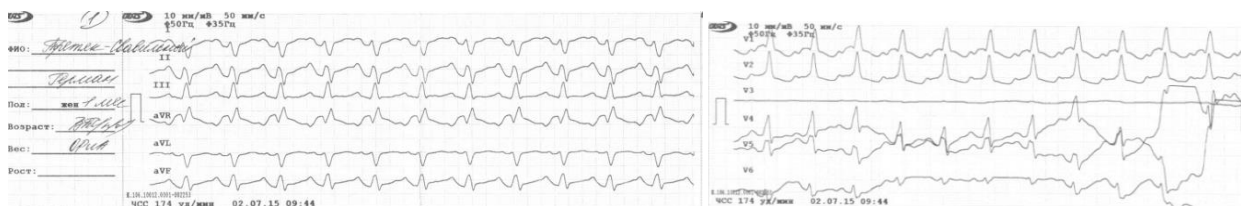


Рис. 5.7. ЭКГ на 2-й день

2) (6-й день) Заключение: уменьшение синусовой тахикардии в динамике. Несколько выросла дилатация левого предсердия. Незначительно улучшились процессы реполяризации. (Рис.5.8)



Рис. 5.8. ЭКГ на 6-й день

3) (9-й день) Заключение: в динамике выросла синусовая тахикардия. (Рис.5.9)



Рис. 5.9. ЭКГ на 9-й день

4) (13-й день) Заключение: выросла перегрузка правого желудочка. Наросла гипоксия. (Рис. 5.10)

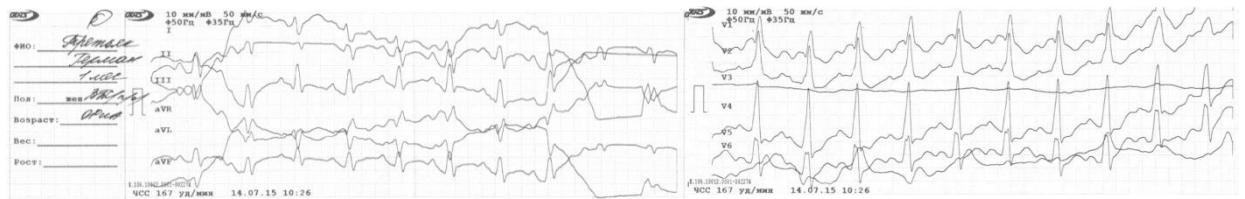


Рис. 5.10. ЭКГ на 14-й день

5) (21-й день) Заключение: в динамике выросла перегрузка левого предсердия и правого желудочка. (Рис.5.11)

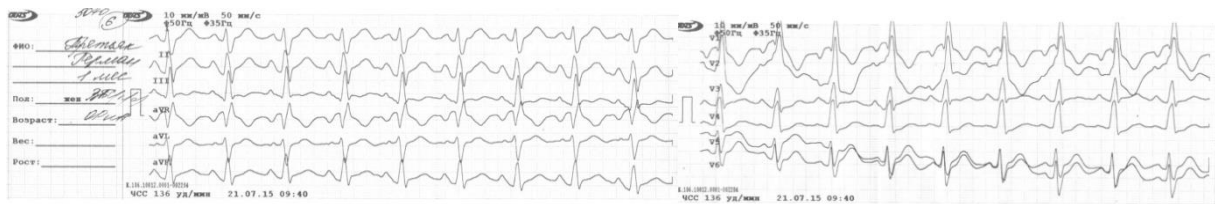


Рис.5. 11. ЭКГ на 21-й день

- Нейросонография (по Ватолину): паренхима мозга – эхогенность повышена, рисунок извилин и борозд отчетливый, перивентрикулярная область изменена за счет повышения эхогенности справа, межполушарная щель в сечении через лобные доли – 3,7 мм, через тела боковых желудочков – 5,1 мм. Желудочковая система мозга – боковые желудочки: глубина передних рогов в сечении через межжелудочковое отверстие справа – 5,9 мм, слева – 4,9 мм, асимметрия затылочных рогов; сосудистые сплетения, их контуры: справа и слева – неровные, структура справа и слева – однородная. Таламус и подкорковые ядра – структура однородная. Мозжечок (полушария) - эхогенность: справа и слева повышена. Сосудистая пульсация – удовлетворительная. Задняя черепная ямка выполнена. Заключение: асимметрия боковых желудочков. Ликворная гипертензия, наружная форма.

- Консультация иммунолога: по данным УЗИ у ребенка имеет место аплазия тимуса, КВПС, иммунологическая недостаточность по клеточному типу, синдром Ди-Джорджи. Рекомендовано проведение КТ ОГК для исключения аномалий развития бронхо-легочной системы (поликистоз, гипоплазия) и синдрома Вильсона-Микити.
- Консультация гематолога: на фоне синдрома Ди-Джорджи имеет место анемия, тромбоцитопения, лейкопения в виду чего необходимо исключить развитие вторичной апластической анемии. При сохраняющихся изменениях в клиническом анализе крови необходимо проведение миелограммы.
- Консультация невролога: у ребенка имеет место гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (перинатально-соматогенного генеза), астенический синдром. Рекомендовано: наблюдение невролога в динамике, консультация окулиста.

Диагноз клинический: *МВПП: ВПС (коарктация аорты, гипоплазия дуги и нисходящей аорты, вторичный II ASD; состояние после хирургической коррекции (расширяющая пластика дуги аорты, резекция коарктации аорты, закрытие ОАП)), НК II степени; аномалия развития органов мочеполовой системы: дисплазия левой почки (эхоскопически), мультикистоз (дифференцировать с гидронефрозом IV степени) слева, водянка правого яичка; аплазия тимуса, синдром Ди-Джорджи; врожденная правосторонняя косопласть; системная дисплазия соединительной ткани. Вторичная двусторонняя очагово-сливная пневмония, ДН II степени. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (перинатально-соматогенного генеза), астенический синдром. Дефицитная анемия легкой степени тяжести.*

Лечение: режим открытой реанимационной системы (ОРС), ИВЛ Aveo в режиме синхронизированной перемежающейся принудительной вентиляции. Вскармливание: сцеженное грудное молоко, смесь Фрисо-пре – через зонд. 10 % р-р глюкозы, 10% NaCl, 7,5 % KCl; фуросемид, 0,5% сибазон, армадин, преднизолон. Антибактериальная и противогрибковая терапия. Ингаляционная терапия: пульмикорт, 0,9% NaCl, венталин, лазолван. Перос: пиобактериофаг, силденафил, каптоприл, эротон, гипотиазид, верошпирон, био-гая, лаферобион, тобрекс, кофеин-бензонат натрия (на время отлучения от кислорода), панкреатин. Бинтование стоп с целью коррекции врожденной косопласти.

В динамике состояние ребенка оставалось тяжелым за счет кардиореспираторной недостаточности. Мальчик в сознании: открывает глаза, реагирует на интубационную трубку. Гемодинамические нарушения не нарастают. Объем питания удерживал. Живот при пальпации – мягкий. Печень + 3-4,5 см ниже края реберной дуги. С 7-го дня пребывания появился субфебрилитет (37,3–37,5°C), а с 10-го лихорадка на фебрильных цифрах (38,3–38,5°C), периодически отмечались приступы бронхоспазма (купировались

введением 0,1% атропина, 0,1% адреналина гидрохлорида и коррекцией параметров ИВЛ). С появлением субфебрилитета над легкими стали выслушиваться влажные средне- и мелкопузырчатые хрипы. Был установлен сопутствующий диагноз: вторичная двусторонняя очагово-сливная пневмония, ДН II степени. С 13-го дня пребывания отмечалась отрицательная динамика в течение пневмонического процесса (в виде ателектаза верхней доли правого легкого и, возможно, развитие сегментарной пневмонии), аускультативно отмечалось ослабление дыхания слева, выслушивались разнокалиберные влажные хрипы. Положительная динамика была достигнута к 15 дню в виде разрешения ателектаза в III-IV м/р справа без убедительных признаков инфильтрации (Рис. 5.5.); а затем с 17 дня – восстановление пневмотизации легочных полей. (Рис. 5.6.).

К 22 дню ребенок переведен на самостоятельное дыхание, к 24 дню начал вскармливаться естественным путем (грудь матери по требованию).

Заключительный диагноз: синдром Ди-Джорджи (аплазия тимуса, иммунная недостаточность по клеточному типу). Врожденный порок сердца (гипоплазия дуги аорты, открытый артериальный проток (состояние после коррекции – расширяющая пластика дуги аорты, резекция коарктации аорты, перевязка открытого артериального протока), вторичный дефект межпредсердной перегородки. НК 2А). Врожденная патология мочевыделительной системы (гидронефротическая трансформация левой почки 2 ст, водянка яичек). Вторичный хронический обструктивный пиелонефрит, период ремиссии. Интерстициальное заболевание легких (фиброз), высокая легочная гипертензия, дыхательная недостаточность 2 степени. Вторичная правосторонняя пневмония. Врожденная правосторонняя косоплодность. Системная дисплазия соединительной ткани. Синдром тонусных и двигательных нарушений в следствии гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Гипотрофия 2 ст.

К моменту выписки (27 день пребывания в стационаре) состояние ребенка стабильное. SpO₂ – 95%. Вскармливается естественным путем, сосет охотно, объем питания удерживает. Над легкими выслушивается жесткое дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, выслушивается систолический шум. Живот мягкий, не вздут. Печень +3,5 см ниже края реберной дуги. Стул 2-3 раза в день, коричневый, кашицеобразный.

Даны рекомендации: диспансерное наблюдение. Диета согласно возрасту. Эротон 7,5 мг х 3 раза в день; гипотиазид 4 мг х 2 раза в день; верошпирон 7,5 мг х 2 раза в день; каптоприл 1,4 мг х 2 раза в день; пульмикорт 125 мкг х 2 раза в день в течение месяца. Контрольное обследование в стационаре.

Синдром Ди Джорджи — это первичный иммунодефицит, для которого характерны аплазия или гипоплазия тимуса и паращитовидных желез, врожденные пороки сердца, лицевые мальформации. Также заболевание может сопровождаться другими аномалиями развития (аномалиями скелета, почек, нервной системы, патологией глаз).

При отсутствии или, что встречается гораздо чаще, уменьшении размеров тимуса Т-лимфоциты не развиваются должным образом. Из-за этого иммунная система не может выполнять свои защитные функции в полном объеме. Однако «полный» синдром Ди Джорджи с выраженными аномалиями иммунной системы встречается крайне редко. Ввиду многообразия симптомов эти пациенты могут наблюдаться врачами разных специальностей.

Болеют с одинаковой частотой и мальчики, и девочки.

Частое возникновение вирусных, грибковых и бактериальных инфекций, плохо поддающихся стандартной терапии — лечению антибиотиками, противовирусными препаратами, антимикотическими средствами.

Врожденные пороки сердца (вплоть до тетрады Фалло — стеноза выходного отдела правого желудочка, высокого дефекта межжелудочковой перегородки, декстропозиции аорты, гипертрофии правого желудочка). Судороги (возникают из-за неправильной работы паращитовидных желез).

Аномалии лицевого скелета: микроцефалия (уменьшение размеров костей черепа); гипертелоризм (широко расставленные глаза); маленькие, деформированные, низкорасположенные уши; наличие эпиканта (вертикальной складки кожи полулунной формы (напоминающей луну в новолуние), прикрывающей внутренний угол глазной щели); расщелины губы и нёба; «готическое нёбо» (высокое нёбо); микрогнатия (недоразвитие челюстных костей); страбизм (косоглазие); антимонголоидный разрез глаз (разрез глаз, при котором наружные углы глазных яблок опущены вниз).

Аномалии развития гортани, глотки, трахеи, внутреннего уха, пищевода (стенозы, укорочения).

Аномалии центральной нервной системы: атрофия коры головного мозга (поражение многих двигательных и чувствительных функций), гипоплазия (нарушение координации движений) мозжечка.

Аномалии желудочно-кишечного тракта: атрезия ануса, анальные фистулы.

Патология глаз: дизгенезия передней камеры, колобома (дефект одной из составляющих глазного яблока (радужки, хрусталика и т.д.), при котором некоторые составляющие отсутствуют), аномалия сосудов сетчатки (как следствие, нарушение питания сетчатки).

Аномалии развития почек: гидронефроз, атрофия почек, рефлюкс.

Аномалии зубов: позднее прорезывание, гипоплазия эмали, кариес.

Аномалии скелета: полидактилия, отсутствие ногтей, спонтанные переломы костей.

Отставание в интеллектуальном развитии. Отставание в моторном развитии.

Причиной возникновения синдрома Ди Джорджи является делеция 22-ой хромосомы.

Возможными факторами риска появления делеции являются сахарный диабет у матери, употребление алкоголя во время беременности, вирусные заболевания в первом триместре беременности.

Есть данные, что поврежденная 22-ая хромосома может наследоваться по аутосомно-доминантному типу, то есть заболевание передается человеку от одного из родителей.

Диагностика. Анализ анамнеза заболевания и жалоб – жалобы (со слов родителей) на отставание ребенка в интеллектуальном развитии; выраженный кариес; переломы; проблемы с сердцем; часто рецидивирующие бактериальные, вирусные и грибковые заболевания, трудно поддающиеся лечению.

Анализ анамнеза жизни — отставание в росте и развитии ребенка; наличие пороков сердца, были ли операции по этому поводу, наличие косоглазия, были ли операции по этому поводу; частые бактериальные, вирусные и грибковые инфекции.

Осмотр пациента – врач может увидеть следующую картину: уменьшение головы пациента, гипертелоризм (широко расставленные глаза), маленькие, деформированные, низкорасположенные уши, наличие эпиканта (вертикальной складки кожи полулунной формы, прикрывающей внутренний угол глазной щели), расщелины губы и нёба, « готическое нёбо», микрогнатию (недоразвитие челюстных костей), страбизм (косоглазие), антимонолоидный разрез глаз (разрез глаз, при котором наружные углы глазных яблок опущены вниз). При аускультации (прослушивании) сердца можно услышать специфические шумы, характерные для врожденных пороков сердечно-сосудистой системы.

Иммунный статус – определяется снижение количества Т- лимфоцитов, может выявляться снижение уровня сывороточных иммуноглобулинов.

Общий анализ крови — лимфопения.

Биохимический анализ крови — снижение уровня кальция, гипокальциемия (анализ повторяют несколько раз, чтобы убедиться в стойком наличии этого состояния).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) паращитовидных желез и тимуса (вилочковой железы) — выявляется их отсутствие или уменьшение.

Эхокардиография (ЭхоКГ) сердца — выявление пороков сердечно-сосудистой системы.

Флюоресцентная гибридизация ДНК — позволяет выявить делеции в 22-ой хромосоме, характерные для синдрома Ди Джорджи.

Лечение синдром Ди-Джорджи. Антибиотики назначаются при возникновении бактериального инфекционного процесса в организме. Противовирусные препараты — при возникновении вирусной инфекции. Противогрибковые препараты — при грибковой инфекции. Заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами, полученными из плазмы крови здоровых доноров, которая применяется в случае снижения уровня иммуноглобулинов.

Хирургическое лечение - устранение врожденных пороков сердечно-сосудистой системы.

Трансплантация фетального тимуса без предварительной хирургической коррекции врожденных пороков сердца считается неэффективной, проводится только при «полном» синдроме Ди-Джорджи (когда есть выраженные иммунологические нарушения – тяжелый иммунодефицит).

Осложнения и последствия. Значительное отставание в интеллектуальном развитии.

Развитие аутоиммунных заболеваний (для этих болезней характерна агрессия иммунной системы против своего же организма: иммунная система принимает свои клетки за чужеродные и атакует их). Развитие опухолевых заболеваний в раннем возрасте.

Летальный исход от инфекционных осложнений или пороков сердечно-сосудистой системы, не совместимых с жизнью, эндокринной патологии (нарушения функции паращитовидных желез).

Прогноз обычно зависит от выраженности кардиологических и эндокринологических дефектов, при «полном» синдроме – от иммунологических – отсутствие Т-лимфоцитов, снижение продукции антител – иммуноглобулинов.

Профилактика. Пациентам с частичными иммунными нарушениями может назначаться профилактическая антибактериальная и противогрибковая терапия.

Необходимо исключить употребление алкоголя во время беременности матери.

До начала беременности матери необходимо сделать соответствующие противовирусные прививки (например, от вируса краснухи и кори).

Если беременной женщине во время планового скрининга (проведения ультразвукового исследования плода и органов малого таза на 11-13 недели беременности) на наличие патологии предположили возможное наличие у ребенка синдрома Ди Джорджи, то ей предлагают пройти дополнительное обследование — амниоцентез (получение околоплодных вод) с целью проведения анализа ДНК плода на предмет хромосомных нарушений (делеция (выпадение участка) 22-ой хромосомы).

ГЛАВА VI. СЛОЖНЫЙ ПАЦИЕНТ В НЕВРОЛОГИИ

Клиническое наблюдение № 21

Ребенок Д., 5 лет 2 месяца, находился в неврологическом отделении областной детской клинической больницы.

При поступлении мать предъявляла *жалобы* на приступы тонико-клонических судорог в правых конечностях, с поворотом головы вправо, рвоту на фоне судорог, послеприступным усилением слабости в правых конечностях. Приступы замирания, сопровождающиеся нистагмом. Нарушение ходьбы — тянет правую ногу, сгибает правую руку. Отставание в речевом развитии, повышенная раздражительность.

Анамнез жизни и болезни: Ребенок от I беременности, протекавшей на фоне гестоза 1 половины, отеков. Роды I, в сроке гестации 40 нед., начало родовой деятельности после безводного промежутка 5ч.30мин. Мальчик родился с массой тела 3250 г, рост 51 см, что соответствовало гестационному возрасту, закричал сразу. В роддоме вакцинирован БЦЖ вакциной, вакциной против гепатита В.

На 3 сутки жизни у ребенка появились тонико-клонические судороги, из роддома был переведен в ОДКБ№1. Ребенок рос и развивался с задержкой темпов физического развития, находился на искусственном вскармливании адаптированной смесью. В возрасте 1 года у ребенка имел место эпизод тонико-клонических судорог, возникший на фоне подъема температуры до 39°C. В возрасте 1 год 2 месяца появились приступы замирания с покраснением лица. Отмечалась частота приступов замирания с периодичностью 1 раз в 2-3 месяца. Периодичность тонико-клонических судорог — 1 раз в 5-6 месяцев. Наблюдался и лечился у невролога по месту жительства.

Наследственный анамнез не отягощен.

В возрасте 5 лет 2 месяца ребенок был госпитализирован *с жалобами* на приступы тонико-клонических судорог в правых конечностях, поворотом головы и глаз вправо, приступ кратковременных замираний с покраснением лица. Учитывая указанную симптоматику, было высказано предположение о наличии гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

При *объективном обследовании* в стационаре: общее состояние ребенка расценивалось как средней степени тяжести. Тяжесть состояния была обусловлена неврологической симптоматикой. Ребенок сонлив. Обращало на себя внимание отставание в речевом развитии. Физическое развитие: по росту -

111 см (75 центильный коридор) - среднее, по весу - 25 кг (97 центильный коридор) – высокое, дисгармоничное. Кожные покровы и видимые слизистые без особенностей. Лимфатическая система без особенностей.

Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы – без отклонений от нормы. Живот обычных размеров, пупок втянут, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень пальпировалась до +2,0 см по среднеключичной линии, плотной консистенции. Селезенка +1,0 см. Стул 1 раз в сутки, оформлен. Моча светлая.

Неврологический статус: сознание сохранено, сонлив. Голова округлая. Отмечалась сглаженность мышц лицевой мускулатуры справа. Объем движений и мышечная сила были снижены в правых конечностях. Проприоцептивные рефлексы повышены, D>S. Патологический рефлекс Бабинского справа. Менингеальные знаки отрицательные. Статика и координация не нарушены. Чувствительность сохранена. Интеллектуальное развитие с задержкой. Речь бедная. Эмоциональные реакции лабильные. Вегетативная нервная система без особенностей.

Результаты обследования:

- Клинический анализ крови - умеренный относительный нейтрофилез (сегментоядерные нейтрофилы 75%), лимфопения (13%), показатели СОЭ в пределах нормы.
- Клинический анализ мочи и кала - без отклонений от нормы.
- Показатели функционального состояния печени: повышение аланинаминотрансферазы (АлАТ) до 0.25ммоль/л (до двух норм).
- Был проведен анализ на определение маркеров аутоиммунных заболеваний к антифосфолипидным антителам АТ IgG. Результат: 18.2 ед/мл (норма - менее 10 ед/мл).
- ЭКГ: ритм синусовый, нарушение процессов реполяризации.
- УЗИ органов брюшной полости и почек: печень - +2,0 см., размеры: 89x76x56 мм, край острый. Структура: однородная, зернистая. Эхогенность: не изменена. Воротная вена: 7 мм, печеночные вены: 6мм. Желчный пузырь: 45x18 мм, увеличен, гипотоничный, баллонообразный, стенка контрастная, зернистая. Холедох расширен до 5-6 мм; желчные протоки умеренно расширены. Поджелудочная железа: форма и размеры не изменены, зернистость паренхимы, умеренная дилатация протоков. Селезенка: +1,0 см, размеры 66x52x34 мм. Структура однородная. Селезеночная вена 6мм. Почки: положение обычное. Правая почка: 69x29 мм., паренхима 14 мм. Структура: не изменена. Эхогенность: не изменена. Левая почка: 71x29 мм, паренхима 14 мм. Структура: не изменена. Эхогенность: не изменена. Умеренная солевая инкрустация лоханок, уростаза нет.
- МРТ-исследование головного мозга: на МР-томограммах головного мозга в глубоких отделах левой гемисферы мозга, медиальнее внутренней

капсулы визуализируется образование размерами 20x15мм., по форме близкое к овоидному, производящее на T₁-ви повышенный, а на T₂-ви сниженный МР-сигнал, оказывающее объемное воздействие на окружающие ткани. Левый боковой желудочек поджат, отмечается повышение МР-сигнала на T₂ и T₁-ви от него. МР-признаки прорыва крови в левый боковой желудочек. Внемозговые структуры не изменены.

- ЭЭГ: выраженные нарушения паттерна. Признаки пароксизмальной активности представлены диффузными острыми волнами, полигенной активностью, нижневолновая дисфункция.
- При осмотре логопеда: артикуляционный аппарат в норме. Общее речевое развитие не соответствует возрасту. Внимание рассеянное, память неустойчивая, речь на уровне отдельных слов.

На основании жалоб, анамнеза болезни и жизни, данных объективного обследования, дополнительных методов исследования, проведенной дифференциальной диагностики с вегетативными пароксизмами, эпилептическими припадками при острых церебральных заболеваниях, синдромом Теретта, неэпилептическими миоклониями, у ребенка был заподозрен *антифосфолипидный синдром*, в последующем подтвержденный ИФА (АТ IgG –28 МЕ/мл (N< 19 МЕ/мл)). Следствием этого синдрома можно считать перенесенное внутричерепное кровоизлияние в периоде новорожденности, последствием которого, по-видимому, стали, правосторонний гемипарез, задержка речевого развития, симптоматическая эпилепсия с фокальными эпилептическими припадками.

Ребенок получал лечение: режим общий, диета № 5; 0,1% L-лизин - 5,0 x 1 раз в день, 25% MgSO₄- 5,0 x 1 раз в день, 5% витамин В₆- 1,0 x 1 раз в день, депакин - по 250мг x 3 раза в день, оксикарбамазепин - 300 мг x 2 раза в день.

За время наблюдения состояние ребенка с некоторой положительной динамикой в виде купирования приступа тонико-клонических судорог, купирования приступов замирания.

Для уточнения наличия антифосфолипидного синдрома планируется исследование волчаночного антикоагулянта, выявляемого в плазме, по крайней мере, с интервалом не менее 6 недель стандартизованным методом.

Особенностью данного случая является поздняя диагностика антифосфолипидного синдрома у ребенка с перенесенным внутричерепным кровоизлиянием, правосторонним гемипарезом, задержкой речевого развития, симптоматической эпилепсией, фокальными эпилептическими приступами. Обстоятельством поздней диагностики явилась, по-видимому, недооценка клинических проявлений заболевания на первом году жизни (повторяющиеся приступы тонико-клонических судорог, приступы замирания на фоне перенесенного внутричерепного кровоизлияния). Ведущими критериями, позволившими установить правильный диагноз, являются сочетание токсикоза в I половине беременности, ишемии мозга вследствие тромбоза мозговых артерий,

определения аутоиммунных маркеров к антифосфолипидным антителам АТlgG. Ребенок продолжает обследование и лечение.

Литературная справка по клиническому наблюдению №21

Антифосфолипидный синдром (АФС) относится к числу наиболее актуальных мультидисциплинарных проблем современной медицины и рассматривается как уникальная модель аутоиммунной тромботической васкулопатии.

Начало изучению АФС было положено около ста лет назад в работах А. Wassermann, посвященных лабораторному методу диагностики сифилиса. При проведении скрининговых исследований стало очевидным, что положительную реакцию Вассермана можно обнаружить у многих людей без клинических признаков сифилитической инфекции. Этот феномен получил наименование «биологическая ложноположительная реакция Вассермана». Вскоре было установлено, что основным антигенным компонентом в реакции Вассермана является отрицательно заряженный фосфолипид, названный кардиолипином. Внедрение радиоиммунологического, а затем и иммуноферментного метода (ИФМ) определения антител к кардиолипинам (АКЛ) способствовало более глубокому пониманию их роли при заболеваниях человека. По современным представлениям, антифосфолипидные антитела (АФЛ) — это гетерогенная популяция аутоантител, вступающих во взаимодействие с отрицательно заряженными, реже нейтральными фосфолипидами и/или фосфолипидсвязывающими сывороточными белками. В зависимости от метода определения, АФЛ условно подразделяются на три группы: выявляемые спомощью ИФМ с использованием кардиолипина (реже других фосфолипидов); антитела, обнаруживаемые с помощью функциональных тестов (волчаночный антикоагулянт); антитела, которые не диагностируются с помощью стандартных методов (антитела к белку С, S, тромбомодулину, гепарансульфату, эндотелию и др.).

Следствием пристального интереса к изучению роли АФЛ и совершенствования методов лабораторной диагностики явилось заключение, что АФЛ являются серологическим маркером своеобразного симптомокомплекса, включающего венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии, тромбоцитопению, а также широкий спектр неврологических, кожных, сердечно-сосудистых нарушений. Начиная с 1986 г. этот симптомокомплекс стал обозначаться как антифосфолипидный синдром (АФС), а в 1994 г. на международном симпозиуме по АФЛ было предложено также использовать термин «синдром Hughes» — по имени английского ревматолога, внесшего наибольший вклад в изучение этой проблемы.

Истинная распространенность АФС в популяции до сих пор неизвестна. Поскольку синтез АФЛ возможен и в норме, низкий уровень антител нередко

встречается в крови здоровых людей. По различным данным, частота выявления АКЛ в популяции варьирует от 0 до 14%, в среднем же она составляет 2–4%, при этом высокие титры обнаруживаются достаточно редко — примерно у 0,2% доноров. Несколько чаще АФЛ выявляются у лиц пожилого возраста. При этом клиническое значение АФЛ у «здоровых» лиц (т. е. не имеющих явных симптомов заболевания) не вполне ясно. Часто при повторных анализах уровень повышенных в предшествующих определениях антител нормализуется.

Нарастание частоты встречаемости АФЛ отмечено при некоторых воспалительных, аутоиммунных и инфекционных заболеваниях, злокачественных новообразованиях, на фоне приема лекарственных препаратов (оральные контрацептивы, психотропные средства и проч.). Имеются данные об иммуногенетической предрасположенности к повышенному синтезу АФЛ и более частом их выявлении у родственников больных АФС.

Доказано, что АФЛ не только серологический маркер, но и важный «патогенетический» медиатор, вызывающий развитие основных клинических проявлений АФС. Антифосфолипидные антитела обладают способностью воздействовать на большинство процессов, составляющих основу регуляции гемостаза, нарушение которых приводит к гиперкоагуляции. Клиническое значение АФЛ зависит от того, связано ли их наличие в сыворотке крови с развитием характерной симптоматики. Так, проявления АФС наблюдаются только у 30% больных с положительным волчаночным антикоагулянтом и у 30–50% больных, имеющих умеренный или высокий уровень АКЛ. Заболевание развивается преимущественно в молодом возрасте, при этом АФС может быть диагностирован у детей и даже у новорожденных. Как и другие аутоиммунные ревматические заболевания, данный симптомокомплекс чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение 5:1).

Клинические проявления. Самыми частыми и характерными проявлениями АФС являются венозные и/или артериальные тромбозы и акушерская патология. При АФС могут поражаться сосуды любого калибра и локализации — от капилляров до крупных венозных и артериальных стволов. Поэтому спектр клинических проявлений чрезвычайно разнообразен и зависит от локализации тромбоза. По современным представлениям, основу АФС составляет своеобразная васкулопатия, обусловленная невоспалительным и/или тромботическим поражением сосудов и заканчивающаяся их окклюзией. В рамках АФС описаны патология ЦНС, сердечно-сосудистой системы, нарушение функции почек, печени, эндокринных органов, желудочно-кишечного тракта. С тромбозом сосудов плаценты склонны связывать развитие некоторых форм акушерской патологии.

Венозный тромбоз, особенно тромбоз глубоких вен нижних конечностей, — наиболее типичное проявление АФС, в том числе в дебюте заболевания. Тромбы обычно локализуются в глубоких венах нижних конечностей, но могут нередко встречаться в печеночных, портальных, поверхностных и других венах.

Характерны повторные эмболии легочных артерий, что может приводить к развитию легочной гипертензии. Описаны случаи развития надпочечниковой недостаточности вследствие тромбоза центральной вены надпочечников. Артериальные тромбозы в целом встречаются примерно в 2 раза реже венозных. Они проявляются ишемией и инфарктами мозга, коронарных артерий, нарушениями периферического кровообращения. Тромбоз внутримозговых артерий — самая частая локализация артериального тромбоза при АФС. К редким проявлениям относится тромбоз крупных артерий, а также восходящего отдела аорты (с развитием синдрома дуги аорты) и брюшной аорты. Особенностью АФС является высокий риск рецидивирования тромбозов. При этом у больных с первым тромбозом в артериальном русле повторные эпизоды также развиваются в артериях. Если же первым тромбозом был венозный, то повторные тромбозы, как правило, отмечаются в венозном русле.

Поражение нервной системы относится к наиболее тяжелым (потенциально смертельным) проявлениям АФС и включает транзиторные ишемические атаки, ишемический инсульт, острую ишемическую энцефалопатию, эписиндром, мигрень, хорею, поперечный миелит, нейросенсорную тугоухость и другие неврологические и психиатрические симптомы. Ведущей причиной поражения ЦНС является ишемия мозга вследствие тромбоза мозговых артерий, однако выделяют ряд неврологических и нейропсихических проявлений, обусловленных другими механизмами. Транзиторные ишемические атаки сопровождаются потерей зрения, парестезиями, двигательной слабостью, головокружением, транзиторной общей амнезией и нередко, за много недель и даже месяцев, предшествуют инсульту. Рецидивирование транзиторных ишемических атак ведет к мультиинфарктной деменции, которая проявляется когнитивными нарушениями, снижением способности к концентрации внимания и памяти и другими неспецифичными для АФС симптомами. Поэтому ее нередко трудно дифференцировать от сенильной деменции, метаболического (или токсического) поражения мозга и болезни Альцгеймера. Иногда ишемия мозга связана с тромбозом эмболией, источниками которой служат клапаны и полости сердца или внутренняя сонная артерия. В целом частота ишемического инсульта выше у больных с поражением клапанов сердца (особенно левых отделов).

Головные боли традиционно рассматриваются как одно из наиболее частых клинических проявлений АФС. Характер головных болей варьирует от классических интермиттирующих мигренозных до постоянных, невыносимых болей. Имеется ряд других симптомов (синдром Гийена–Барре, идиопатическая внутричерепная гипертензия, поперечный миелит, паркинсонический гипертонус), развитие которых также ассоциируется с синтезом АФЛ. У больных с АФС нередко наблюдаются вено-окклюзионные заболевания глаз. Одной из форм такой патологии является проходящая потеря

зрения (*amaurosis fugax*). Другое проявление — нейропатия зрительного нерва относится к числу самых частых причин слепоты при АФС.

Поражение сердца представлено широким спектром проявлений, включающих инфаркт миокарда, поражение клапанного аппарата сердца, хроническую ишемическую кардиомиопатию, внутрисердечный тромбоз, артериальную и легочную гипертензию. Как у взрослых, так и у детей тромбоз коронарных артерий является одним из основных локализаций артериальной окклюзии при гиперпродукции АФЛ. Инфаркт миокарда развивается приблизительно у 5% АФЛ-положительных больных, при этом он, как правило, встречается у мужчин моложе 50 лет. Самым частым кардиологическим признаком АФС является поражение клапанов сердца. Оно варьирует от минимальных нарушений, выявляемых только при эхокардиографии (небольшая регургитация, утолщение створок клапанов), до порока сердца (стеноз или недостаточность митрального, реже аортального и трикуспидального клапанов). Несмотря на большое распространение, клинически значимая патология, ведущая к сердечной недостаточности и требующая оперативного лечения, наблюдается редко (у 5% больных). Однако в некоторых случаях может быстро развиваться очень тяжелое поражение клапанов с вегетациями, обусловленными тромботическими наслоениями, неотличимое от инфекционного эндокардита. Выявление вегетаций на клапанах, особенно если они сочетаются с геморрагиями в подногтевое ложе и «барабанными пальцами», создает сложные диагностические проблемы и необходимость проведения дифференциального диагноза с инфекционным эндокардитом. В рамках АФС описано развитие сердечных тромбов, имитирующих миксому.

Почечная патология весьма разнообразна. У большинства пациентов наблюдается только бессимптомная умеренная протеинурия (менее 2 г в сут.), без нарушения функции почек, но может развиваться острая почечная недостаточность с выраженной протеинурией (вплоть до нефротического синдрома), активным мочевым осадком и артериальной гипертензией. Поражение почек связано главным образом с внутриклубочковым микротромбозом и определяется как «почечная тромботическая микроангиопатия».

Больные с АФС имеют яркое и специфичное поражение кожи, в первую очередь сетчатое ливедо (встречающееся более чем у 20% больных), посттромбофлебитические язвы, гангрену пальцев рук и ног, множественные геморрагии в ногтевое ложе и другие проявления, обусловленные тромбозом сосудов.

При АФС встречаются поражение печени (синдром Бадда–Киари, узловатая регенераторная гиперплазия, портальная гипертензия), желудочно-кишечного тракта (желудочно-кишечные кровотечения, инфаркт селезенки, тромбоз мезентериальных сосудов), опорно-двигательного аппарата (асептические некрозы костей).

К числу характерных проявлений АФС относится акушерская патология, частота которой может достигать 80%. Потеря плода может наступить в любые сроки беременности, но несколько чаще отмечается во II и III триместре. Кроме того, синтез АФЛ ассоциируется и с другими проявлениями, в том числе с поздним гестозом, преэклампсией и эклампсией, задержкой внутриутробного развития плода, преждевременными родами. Описано развитие тромботических осложнений у новорожденных от матерей с АФС, что свидетельствует о возможности трансплацентарной передачи антител.

Для АФС типична тромбоцитопения. Обычно количество тромбоцитов колеблется от 70 до $100 \times 10^9/\text{л}$ и не требует специального лечения. Развитие геморрагических осложнений наблюдается редко и, как правило, связано с сопутствующим дефектом специфических факторов свертывания крови, патологией почек или передозировкой антикоагулянтов.

Нередко наблюдается Кумбс-положительная гемолитическая анемия (10%), реже встречается синдром Эванса (сочетание тромбоцитопении и гемолитической анемии).

Диагностические критерии. Полиорганность симптоматики и необходимость проведения специальных подтверждающих лабораторных тестов обуславливают в ряде случаев трудности в постановке диагноза АФС. В связи с этим в 1999 г. были предложены предварительные классификационные критерии, в соответствии с которыми диагноз АФС считается достоверным при сочетании, по крайней мере, одного клинического и одного лабораторного признака.

Клинические критерии:

Сосудистый тромбоз: один и более эпизодов тромбоза (артериального, венозного, тромбоза мелких сосудов). Тромбоз должен быть подтвержден при помощи инструментальных методов или морфологически (морфология — без значительного воспаления сосудистой стенки).

Патология беременности может иметь один из трех вариантов:

-один и более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 нед. беременности;

-один и более эпизодов преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 нед. беременности из-за выраженной преэклампсии, или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности;

-три и более последовательных случаев спонтанных абортов до 10 нед. беременности (при исключении анатомических дефектов матки, гормональных нарушений, материнских и отцовских хромосомных нарушений).

Лабораторные критерии:

- положительные АКЛ класса IgG или IgM в сыворотке в средних и высоких титрах, определенные, по крайней мере, дважды, с интервалом не менее 6 нед., с помощью стандартизованного иммуноферментного метода;

- положительный волчаночный антикоагулянт, выявляемый в плазме, по крайней мере, с интервалом не менее 6 недель стандартизованным методом.

Дифференциальная диагностика АФС проводится с широким кругом заболеваний, протекающих с сосудистыми нарушениями. Следует помнить, что при АФС наблюдается очень большое количество клинических проявлений, которые могут имитировать различные заболевания: инфекционный эндокардит, опухоли сердца, рассеянный склероз, гепатит, нефрит и др. АФС в ряде случаев сочетается с системными васкулитами. Полагают, что АФС должен быть заподозрен при развитии тромботических нарушений (особенно множественных, рецидивирующих, с необычной локализацией), тромбоцитопении, акушерской патологии у лиц молодого и среднего возраста при отсутствии факторов риска возникновения этих патологических состояний. Его следует исключать при необъяснимом тромбозе у новорожденных, в случаях некроза кожи на фоне лечения непрямых антикоагулянтами и у больных с удлинённым активированным частичным тромбопластиновым временем при скрининговом исследовании.

АФС вначале был описан как вариант системной красной волчанки (СКВ). Однако очень скоро было установлено, что АФС может развиваться и при других аутоиммунных ревматических и неревматических заболеваниях (вторичный АФС). Более того, оказалось, что связь между гиперпродукцией АФЛ и тромботическими нарушениями имеет более универсальный характер и может наблюдаться в отсутствие достоверных клинических и серологических признаков других заболеваний. Это послужило основанием для введения термина «первичный АФС» (ПАФС). Полагают, что примерно половина больных АФС страдают первичной формой заболевания. Однако является ли ПАФС самостоятельной нозологической формой до конца не ясно. Обращает на себя внимание высокая частота развития ПАФС среди лиц мужского пола (соотношение мальчиков к девочкам составляет 2:1), что отличает ПАФС от других аутоиммунных ревматических заболеваний. Отдельные клинические проявления или их сочетания встречаются у больных с ПАФС с неодинаковой частотой, что, вероятно, связано с гетерогенностью самого синдрома. В настоящий момент условно выделяют три группы больных ПАФС:

- больные с идиопатическим тромбозом глубоких вен голени, который часто осложняется тромбоэмболиями, прежде всего в систему легочной артерии, приводя к развитию легочной гипертензии;
- больные молодого возраста (до 45 лет) с идиопатическими инсультами, транзиторными ишемическими атаками, реже окклюзией других артерий, в том числе коронарных (наиболее ярким примером этого варианта ПАФС является синдром Снеддона);
- женщины с акушерской патологией (повторные спонтанные аборты);

Течение АФС, тяжесть и распространенность тромботических осложнений при нем непредсказуемы и в большинстве случаев не коррелируют с изменением уровня АФЛ и активностью заболевания (при вторичном АФС). У некоторых больных АФС может проявляться острой, рецидивирующей коагулопатией, часто в сочетании с васкулопатией, затрагивающей многие жизненно важные органы и системы. Это послужило основанием для выделения так называемого «катастрофического АФС». Для определения данного состояния предлагались названия «острая диссеминированная коагулопатия–васкулопатия» или «разрушительная невоспалительная васкулопатия», что также подчеркивает острый, фульминантный характер этого варианта АФС. Основным провоцирующим фактором катастрофический АФС является инфекция. Реже его развитие связано с отменой антикоагулянтов или приемом некоторых лекарственных препаратов. Катастрофический АФС встречается примерно у 1% больных АФС, но, несмотря на проводимую терапию в 50% случаев заканчивается летальным исходом.

Профилактика и лечение АФС представляют сложную проблему. Это обусловлено неоднородностью патогенетических механизмов, полиморфизмом клинических проявлений, а также отсутствием достоверных клинических и лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать рецидивирование тромботических нарушений. Не существует общепринятых международных стандартов лечения, а предлагаемые рекомендации основаны главным образом на результатах открытых испытаний лекарственных препаратов или ретроспективного анализа исходов заболевания.

Лечение глюкокортикоидами и цитотоксическими препаратами при АФС, как правило, неэффективно, за исключением ситуаций, когда целесообразность их назначения продиктована активностью основного заболевания (например, при СКВ).

Ведение больных с АФС (как и с другими тромбофилиями) основывается на назначении антикоагулянтов непрямого действия (варфарин, аценокумарол) и антиагрегантов (в первую очередь низких доз ацетилсалициловой кислоты – АСК). Это связано прежде всего с тем, что для АФС характерен высокий риск повторных тромбозов, значительно превосходящий таковой при идиопатических венозных тромбозах. Полагают, что большинство больных АФС с тромбозами нуждаются в профилактической антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии в течение длительного времени, а иногда и пожизненно. Кроме того, риск первичных и повторных тромбозов при АФС необходимо снижать путем влияния на такие корригируемые факторы риска, как гиперлипидемия (статины: симвастин — симвастол, симло; ловастатин — ровакор, кардиостатин; правастатин — липостат; аторвастатин — авас, липримар; фибраты: безафибрат — холестенорм; фенофибрат — нофибал, грофибрат; ципрофибрат — липанор), артериальная гипертензия (ингибиторы АПФ — капотен, синоприл, диротон, моэкс; b-блокаторы — атенолол, конкор, эгилок, беталок ЗОК, дилатренд; антагонисты кальция — амловас, норваск,

нормодипин, лацидипин), гипергомоцистеинемия, малоподвижный образ жизни, курение, прием оральных контрацептивов и др.

У больных с высоким уровнем АФЛ в сыворотке, но без клинических признаков АФС (в том числе у беременных женщин без акушерской патологии в анамнезе) следует ограничиться назначением небольших доз АСК (50-100 мг/сут). Наиболее предпочтительны препараты: аспирин кардио, тромбо АСС, обладающие рядом преимуществ (удобная дозировка и наличие оболочки, устойчивой к действию желудочного сока). Такая форма позволяет обеспечивать не только надежный антиагрегантный эффект, но и уменьшить неблагоприятное действие на желудок.

Больные с клиническими признаками АФС (в первую очередь с тромбозами) нуждаются в более агрессивной антикоагулянтной терапии. Лечение антагонистами витамина К (варфарин, фенилин, аценокумарол) несомненно более эффективный, но менее безопасный (по сравнению с ацетилсалициловой кислотой) метод профилактики венозных и артериальных тромбозов. Применение антагонистов витамина К требует тщательного клинического и лабораторного контроля. Во-первых, это связано с увеличением риска кровоточивости, а риск развития данного осложнения из-за его тяжести превосходит пользу от профилактики тромбоза. Во-вторых, у части больных рецидивирование тромбоза отмечается после прекращения терапии антикоагулянтами (особенно в течение первых 6 мес. после отмены). В-третьих, у больных АФС могут наблюдаться выраженные спонтанные колебания международного нормализованного отношения (МНО), что значительно затрудняет использование этого показателя для мониторинга лечения варфарином. Однако все вышеперечисленное не должно являться препятствием для проведения активной антикоагулянтной терапии у тех больных, которым она жизненно необходима.

Схема лечения варфарином заключается в назначении насыщающей дозы (5–10 мг препарата в день) в течение первых двух дней, а затем в подборе оптимальной дозировки, обеспечивающей поддержание целевого МНО. Всю дозу целесообразно принимать в утренние часы, до определения МНО. Необходимо иметь в виду, что варфарин взаимодействует с рядом лекарственных препаратов, которые при сочетанном назначении как снижают (барбитураты, эстрогены, антациды, противогрибковые и противотуберкулезные препараты), так и усиливают его антикоагулянтное действие (нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики, пропранолол, ранитидин и др.). Следует дать определенные рекомендации по поводу диеты, так как богатая витамином К пища (печень, зеленый чай, листовые овощи — брокколи, шпинат, брюссельская и кочанная капуста, репа, салат-латук) способствует развитию резистентности к варфарину. Во время терапии варфарином исключается алкоголь.

При недостаточной эффективности монотерапии варфарином возможно проведение комбинированной терапии непрямыми антикоагулянтами и

низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (и/или дипиридамолом). Такое лечение наиболее оправдано у лиц молодого возраста без факторов риска кровотечений.

В случае избыточной антикоагуляции ($MHO > 4$) при отсутствии кровотечения рекомендуется временно отменить варфарин до возвращения MHO к целевому уровню. В случае гипокоагуляции, сопровождающейся кровотечениями, недостаточно назначения только витамина К (вследствие отсроченного начала действия — через 12–24 ч после введения); рекомендуется свежезамороженная плазма или (что предпочтительнее) концентрат протромбинового комплекса.

Аминохинолиновые препараты (гидроксихлорохин — плаквенил, хлорохин — делагил) могут обеспечивать довольно эффективную профилактику тромбозов (по крайней мере, при вторичном АФС на фоне СКВ). Наряду с противовоспалительным действием, гидроксихлорохин обладает определенным антитромботическим (подавляет агрегацию и адгезию тромбоцитов, уменьшает размер тромба) и гиполипидемическим эффектами.

Центральное место в лечении острых тромботических осложнений при АФС занимают прямые антикоагулянты — гепарин и особенно препараты низкомолекулярного гепарина (фраксипарин, клексан). Тактика их применения не отличается от общепринятой.

При КАФС используется весь арсенал методов интенсивной и противовоспалительной терапии, применяемой при критических состояниях у пациентов с ревматическими заболеваниями. Эффективность лечения в определенной степени зависит от возможности устранить факторы, провоцирующие его развитие (инфекция, активность основного заболевания). Назначение высоких доз глюкокортикоидов при катастрофическом АФС направлено не на лечение тромботических нарушений, но определяется необходимостью терапии синдрома системного воспалительного ответа (распространенный некроз, дистресс-синдром взрослых, надпочечниковая недостаточность и др.). Обычно проводится пульс-терапия по стандартной схеме (1000 мг метилпреднизолона внутривенно в день в течение 3–5 дней) с последующим назначением глюкокортикоидов (преднизолон, метилпреднизолон) перорально (1–2 мг/кг/сут). Внутривенный иммуноглобулин вводят в дозе 0,4 г/кг в течение 4–5 дней (особенно эффективен он при тромбоцитопении).

Катастрофический АФС является единственным абсолютным показанием для проведения сеансов плазмафереза, которые следует сочетать с максимальной интенсивной антикоагулянтной терапией, использованием свежезамороженной плазмы и проведением пульс-терапии глюкокортикоидами и цитостатиками. Циклофосфамид (цитоксан, эндоксан) (0,5–1 г/сут.) показан при развитии катастрофического АФС на фоне обострения СКВ и для предотвращения «синдрома рикошета» после проведения сеансов плазмафереза. Оправдано использование простаглицлина (5 нг/кг/мин в течение

7 дней), однако ввиду возможности развития «рикошетных» тромбозов лечение должно проводиться с осторожностью.

Назначение глюкокортикоидов женщинам с акушерской патологией в настоящее время не показано, в связи с отсутствием данных о преимуществах такого вида терапии и из-за большой частоты побочных эффектов у матери (синдром Кушинга, диабет, артериальная гипертензия) и плода. Применение глюкокортикоидов оправдано только при вторичном АФС на фоне СКВ, поскольку направлено на лечение основного заболевания. Использование непрямых антикоагулянтов при беременности в принципе противопоказано ввиду их тератогенного действия.

Стандартом профилактики рецидивирующих потерь плода являются малые дозы ацетилсалициловой кислоты, которые рекомендуется принимать до, в течение беременности и после рождения ребенка (по крайней мере, в течение 6 месяцев). Во время беременности малые дозы ацетилсалициловой кислоты желательно комбинировать с препаратами низкомолекулярного гепарина. При родоразрешении с помощью кесарева сечения введение низкомолекулярных гепаринов отменяется за 2–3 дня и возобновляется в послеродовом периоде с последующим переходом на прием непрямых антикоагулянтов. Длительная терапия гепарином у беременных женщин может приводить к развитию остеопороза, поэтому для уменьшения потери костной массы необходимо рекомендовать прием карбоната кальция (1500 мг) в сочетании с витамином D. Следует иметь в виду, что лечение низкомолекулярным гепарином реже вызывает остеопороз. Одним из ограничений к применению низкомолекулярных гепаринов является опасность развития эпидуральной гематомы, поэтому, если существует вероятность преждевременного родоразрешения, лечение низкомолекулярными гепаринами прекращается не позднее 36 недели беременности. Применение внутривенного иммуноглобулина (0,4 г/кг в течение 5 дней каждый месяц) не имеет преимуществ перед стандартным лечением ацетилсалициловой кислотой и гепарином, и показано только при неэффективности стандартной терапии.

Умеренная тромбоцитопения у больных АФС не требует специального лечения. При вторичном АФС тромбоцитопения хорошо контролируется глюкокортикоидами, аминохинолиновыми препаратами и в некоторых случаях — низкими дозами ацетилсалициловой кислоты. Тактика лечения резистентной тромбоцитопении, создающей угрозу кровотечений, включает применение глюкокортикоидов в высоких дозах и внутривенного иммуноглобулина. В случае неэффективности высоких доз глюкокортикоидов методом выбора является спленэктомия.

В последние годы интенсивно разрабатываются новые антитромботические агенты, к которым относят гепариноиды (гепароид лечива, эмеран, сулодексид — вессел дуэ), ингибиторы тромбоцитарных рецепторов (тиклопидин, тагрэн, тиклопидин-ратиофарм, клопидогрель,

плавикс) и другие препараты. Предварительные клинические данные свидетельствуют о несомненной перспективности этих лекарственных средств.

Все больные АФС должны находиться под длительным диспансерным наблюдением, первоочередной задачей которого является оценка риска рецидивирования тромбозов и их профилактика. Необходим контроль активности основного заболевания (при вторичном АФС), своевременное выявление и лечение сопутствующей патологии, в том числе инфекционных осложнений, а также воздействие на корригируемые факторы риска тромбозов. Установлено, что прогностически неблагоприятными факторами в отношении летальности при АФС являются артериальные тромбозы, высокая частота тромботических осложнений и тромбоцитопения, а из лабораторных маркеров — наличие волчаночного антикоагулянта. Течение АФС, тяжесть и распространенность тромботических осложнений непредсказуемы; универсальные схемы терапии, к сожалению, отсутствуют.

ГЛАВА VII. СЛОЖНЫЙ ПАЦИЕНТ В НЕФРОЛОГИИ

Клиническое наблюдение № 22

Пациент Б., 17 лет, впервые поступил в специализированное нефрологическое отделение ОДКБ с *жалобами* на слабость, вялость, снижение аппетита, отечность лица, нижних конечностей, изменения в анализах мочи (белок 10г/л).

Ребенок родился от I нормально протекавшей беременности и I нормальных родов с массой 3600 гр. Рос и развивался согласно возрасту. Перенесенные заболевания ОРВИ. Известно, что до 4 класса мальчик был круглым отличником. После 4 класса успеваемость в школе резко снизилась. У мальчика появились вредные привычки (употребление энергетических напитков до 3-х литров в сутки). Мама – 36 лет – здорова. Папа – 42 года – наркоман (в анамнезе). У бабушки по линии мамы – цирроз печени. У тети и дедушки по линии отца – тугоухость.

Из *анамнеза заболевания* известно, что в течение двух недель ребенок находился на отдыхе с бабушкой, в этот период отмечались проявления ОРВИ (без подъема температуры тела) и пастозность лица, получал Фарингосепт. Когда вернулся домой, обратились к участковому врачу, был сдан клинический анализ, где были выявлены изменения (протеинурия, гематурия). Направлен в многопрофильный стационар. В связи с тяжестью состояния был госпитализирован в отделение интенсивной терапии.

При поступлении состояние по заболеванию тяжелое за счет метаболических и водно-электролитных нарушений. Самочувствие нарушено мало. Умеренная артериальная гипертензия 140/80 – 150/90 мм рт. ст. Группа крови I (0), резус фактор (+). Физическое развитие среднее, гармоничное. Кожные покровы бледные, свободные от высыпаний. Видимые слизистые розовые. Отечность лица, нижних конечностей, передней брюшной стенки, наружных половых органов, поясничной области. Аускультативно в легких жесткое дыхание, ослабленно в базальных отделах. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень +2,0 ниже края реберной дуги. Диурез снижен, олигурия (меньше 500,0 в сутки).

Диагноз при поступлении: *острый гломерулонефрит, нефротический синдром с гематурией и гипертензией, период развернутых клинических проявлений с нарушением азотвыделительной функции почек.*

Лабораторное обследование:

Клинический анализ крови	Эр.	Нв (г/л)	ЦП	Тромбоц.	Лейкоц.	Э	П	С	Л	М	СОЭ (мм/ч)
2-й день / 1	3,4	100	0,87	222	8,7	1	1	77	16	5	12
11-й день / 2	3,0	88	0,88	177	7,4	3	1	77	13	6	13
27-й день / 3	2,5	68	0,85	138	8,0	1	1	90	6	2	3
35-й день / 4	2,2	72	0,94	147	6,1	1	1	86	7	6	7
49-й день / 5	1,92	64	1,0	79	3,9	1	1	81	11	6	6
56-й день / 6	1,9	68	1,06	70	5,9	0	1	89	6	4	4
60-й день / 7	2,3	72	0,91	124	6,4	1	1	86	8	4	6
65-й день / 8	2,1	80	1,13	42	5,5	1	1	88	4	6	6
67-й день / 9	1,92	72	1,13	52	4,5	1	1	87	6	5	4

Клинический анализ мочи	Ph	Белок	Сахар	Уд.вес	Лейк.	Эпит. п/з	Эритро	Соли	Цилин.
2-й день/1	Кисл.	1,58	-	м/м	10-12 в п/з	6-8	1/3 п/з	-	Гиалин. 1-2
9-й день/2	Кисл.	3,03	-	м/м	1-3 в п/з	6-8	Все п/з	-	Гиалин. 1-2
28-й день/3	Кисл.	4,22	-	1,013	6-8 в п/з	2-4	½ п/з	-	Гиалин. 2-4
41-й день/4	Кисл.	3,16	-	1,014	4-6 в п/з	1-3	1/3 п/з	-	Гиалин. мест.
60-й день/5	Кисл.	1,18	-	1,020	2-4 в п/з	0-1	До 50 в п/з	-	Гиалин. мест.
67-й день/6	Щел.	1,5	-	1,020	2-4 в п/з	0-1	1/3 п/з	-	Гиалин. мест.

- Исследование кала на я/г - не обнаружено.
- Анализ мочи по Нечипоренко:
 - 2-й день/1 – лейкоциты 750; эритроциты все п/з;
 - 63-й ден/2 – лейкоциты 1000; эритроциты ½ п/з.
- Бактериурия– нет роста.
- Анализ мочи по Зимницкому:
 - 4-й день/1 – удельный вес 1,005-1,010; белок – 3,34 г/сут;
 - 12-й день/2 – удельный вес 1,007-1,010; белок – 5,57 г/сут;
 - 26-й день/3 – удельный вес 1,009-1,010; белок – 4,6 г/сут;
 - 32-й день/4 – удельный вес 1,008-1,018; белок – 4,6 г/сут;
 - 41-й день/5 – удельный вес 1,010-1,020; белок – 2,8 г/сут;

47-й день/6 – удельный вес 1,010-1,019; белок – 5,9 г/сут.

- Суточная потеря белка с мочой:

7-й день/1 – 1,68 г/сут;

18-й день/2 – 9,4 г/сут;

33-й день/3 – 4,6 г/сут;

64-й день/4 – 1,8 г/сут.

- Функциональные пробы почек:

День/№	Мочевина крови	Креатинин крови	СКФ
5-й день/1	30,0	0,580	23
13-й день/2	26,0	0,360	36
17-й день/3	20,0	0,228	40
49-й день/4	13,6	0,114	91,8
62-й день/5	13,9	0,115	91
69-й день/6	8,7	0,107	97,8

- Функциональные пробы печени:

День/№	АЛТ	АСТ	В-липо-протеиды	Холестерин	ЩФ	Билирубин		
						Общ	прям	непрям
5-й день/1	0,12 (до 0,14)	0,1 (0,1-0,14)	45	3,1	2800	8,6		
32-й день/2	39,3 (0-31)	21,7 (0-37)	76	7,5	600	14,4	4,1	10,3
52-й день/3	0,14	0,1 (0,1-0,14)	62	6,2	4200			
58-й день/4	28 (0-31)	18,9 (0-37)	52	5,4	2400			
63-й день/5	18,2 (0-31)	28,5 (0-37)	92	5,9	1600			

- Острофазовые показатели: гаптоглобин – 1,7; СРБ – отр.

- Общий белок крови:

1-й день/1 – 56,7 г/л;

9-й день/2 – 44,3 г/л;

12-й день/3 – 41 г/л;

30-й день/4 – 40 г/л;

41-й день/5 – 40 г/л;

60-й день/6 – 55 г/л;

61-й день/7 – 37 г/л;

63-й день/8 – 38 г/л;

67-й день/9 – 35 г/л.

- Калий крови:

1-й день/1 – 7,15 ммоль/л;

9-й день/2 – 3,92 ммоль/л;
 60-й день/3 – 3,4 ммоль/л;
 67-й день/4 – 4,06 ммоль/л.

- Натрий крови:

1-й день/1 – 126 ммоль/л;
 9-й день/2 – 136 ммоль/л;
 20-й день/3 – 122 ммоль/л;
 32-й день/4 – 135 ммоль/л;
 46-й день/5 – 125 ммоль/л;
 60-й день/6 – 112 ммоль/л;
 61-й день/7 – 126 ммоль/л;
 67-й день/8 – 120,6 ммоль/л.

- Сахар крови оставался в пределах нормы,
 на 64-й день/1 – 23,4 ммоль/л;
 на 67-й день/2 – 13 ммоль/л.

- Иммунограмма:

День/№	Лейкоц	Лимфоц	Т-лимфоц	В-лимфоц	СД ₄	СД ₈	СД ₁₆	СД ₂₂	ЦИК 3,5%	Компл. СН ₅₀
4-й день/1					25 (36-55)	30	27 (12-23)	34 (5-19)	67 (40-95)	20
50-й день/2	4,5	13 (18-38)	23 (10-18)		41	30	22 (12-23)	19 (5-19)	10	69

- АСЛ-О:

2-й день/1 – 800 (норма до 200);
 32-й день/2 – 600 (норма до 200).

- LE – клетки:

20-й день/1 – не обнаружены;
 21-й день/2 – не обнаружены;
 22-й день/3 – не обнаружены.

- Коагулограмма:

День / №	19-й день/1	55-й день/2
Время свертывания	-	-
Время рекальцификации	130'	3'00''
Толерантность плазмы к гепарину	14'30''	5'35''
Тромботест	5 ст	3ст
Фибриноген	222,0	199,8
Протромбиновый индекс	68,2	65,2
Эталон желатиновый тест	Отр.	+
Фибриноген В	Отр.	+

- Протеинограмма:

День / №	5-й день/1	35-й день/2	65-й день/3
Общий белок	63	47,7	46,6
Альбумин	50	55,6	50
А/Г	1,0	1,25	1,0
α_1	3,3	5,6	8,3
α_2	10,0	22,2	8,3
В	16,6	11,1	25
Г	20,0	5,6	8,3

- Иммуноглобулин: Е– 17,7 (норма до 100,0).
- Антиядерные антитела – отсутствуют.
- Антитела к ДНК денатурированные – 15,8 (норма до 25).
- Антитела к ДНК нативные – 11,2 (норма до 25).
- Волчаночный антикоагулянт – отрицательный.
- Гепатит В (HBs-Ag) скрининговый тест – отрицательный
- Гепатит С (HCV) – АТ с подтверждающим тестом – отрицательный.
- Вирус Эбштейн – Барра (кровь, ПЦР) – отрицательный.
- Herpes (ПЦР) – отрицательный.
- Микоплазмоз (hominis) – АТ IgG – отрицательный.
- А/т к ЦМВ IgG – 0,26 – отрицательный.
- Церулоплазмин крови–188,1 (норма 200,0-540,0).
- Медь в суточной моче – 3,5 (норма 0,03-1,26).
- Медь в суточной моче – 15,6 (норма до 11,0).
- Церулоплазмин крови - 0,08 (норма 0,200-0,600).
- Медь крови – 5,6 (норма для мужчин 11-24).
- Обследование на наличие антител к ВИЧ – отрицательно.
- Тиреотропный гормон – 0,926 мкМЕ/мл (норма 0,27-4,2).
- Антитела к ТПО - меньше 5,0 МЕ/мл (норма до 63,0).
- Кортизол – 823,5 нмоль/л (норма 171,0-536,0).
- АКТГ – 3,26 Пг/мл (норма 5,0-60,0).
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек:

1-й день/1

Печень +2 см, однородная, эхогенность средняя воротная вена 10 мм, печеночные вены 8 мм, не расширены. Желчный пузырь и поджелудочная железа без особенностей. Почки расположены типично, увеличены в размерах: правая – 116x71 мм, паренхима до 24 мм, утолщена; левая – 120x70 мм, паренхима до 25 мм.

35-й день/2

Асцит около 2000,0; плевральная полость справа около 150,0; слева около 300,0. Перикард слой жидкости – 10 мм.

- Допплерография сосудов почек:

4-й день/1

Резкая ишемия коркового слоя паренхимы, «белые почки», снижение перфузии, выраженная подкапсулярная ишемия.

35-й день/2

Ассиметрия кровотока, ухудшение венозного оттока на уровне почечной вены слева. Гиперперфузия почек удовлетворительная.

51-й день/3

Выраженное повышение эхогенности обеих почек. Гипоперфузия на всех участках сосудистого русла, выраженная подкапсулярная ишемия.

- ЭхоКГ: гипертрофия миокарда левого желудочка. Пропалс митрального клапана I ст.
- ЭКГ: снижен вольтаж. Перегрузка правого желудочка. Ритм синусовый. Замедление АВ-проводимости (PQ – 0,18).
- ЭхоЭГ: смещения не выявлено. Нормотензия.
- ЭЭГ: дисфункция медиобазальной области.
- Рентгенография органов грудной клетки: выпот в плевральных полостях. Легочный рисунок сгущен в нижних отделах.
- Невролог – соматогенный астеновегетативный синдром.
- Детский психиатр – адаптационные расстройства с реактивной депрессией.
- Окулист – 34-й день/1 - отек ДЗН обоих глаз; 41-й день/2 – без патологии.
- Фтизиатр – в настоящее время данных в пользу туберкулеза нет.
- Уролог – без патологии.
- Стоматолог – без патологии.
- Отоларинголог – 36-й день / 1 – фарингомикоз.
- Сурдолог – двустороннее нарушение слуха легкой степени.
- Генетик – необходимо проведение дифференциального диагноза с болезнью Коновалова-Вильсона.
- Гематолог – анемия тяжелой степени смешанного генеза.
- Эндокринолог – сахарный диабет, индуцированный (токсический, медикаментозный), впервые выявленный, инсулинзависимый, гликемический контроль с высоким риском для жизни.

Диагноз:

Основной: Быстро прогрессирующий (подострый злокачественный) гломерулонефрит с нефротическим синдромом, тубулоинтерстициальным компонентом, гематурией, гипертензией, гормонорезистентный вариант с нарушением азото- и водовыделительной функции почек.

Сопутствующий: Сахарный диабет, индуцированный (токсический, медикаментозный), впервые выявленный, инсулинзависимый, гликемический контроль с высоким риском. Анемия тяжелой степени, смешанного генеза. Соматогенный астеновегетативный синдром. Адаптационные расстройства с реактивной депрессией. Двусторонняя тугоухость легкой степени. Недифференцированная системная дисплазия соединительной ткани. Вторичная кардиомиопатия. Фарингомикоз.

Дифференциальный диагноз. С учетом наличия характерного анамнеза (в виде бурного начала заболевания), подросткового возраста ребенка, длительного влияния токсических веществ, клинически при поступлении выраженного отеочного синдрома, гипертензии, протеинурии, гематурии, нарушения функции почек (повышенного уровня мочевины и креатинина), нарушения жирового обмена (в виде повышения уровней холестерина и В-липопротеинов) позволило думать у ребенка о развитии острого гломерулонефрита с нефротическим синдромом, гематурией и гипертензией и нарушением функции почек, подострое злокачественное течение, что требовало включить в терапию глюкокортикостероиды и цитостатики, однако ожидаемой полной клинико-лабораторной динамики не было достигнуто, в виду чего, с учетом подросткового возраста ребенка, длительного влияния токсических веществ, сохраняющегося отеочного синдрома, гипертензии, протеинурии, диспротеинемии с выраженными электролитными нарушениями при нормализации уровней креатинина и мочевины, позволило проводить дальнейший дифференциальный поиск с исключением вторичного нефрита, синдрома Альпорта, синдрома Коновалова-Вильсона, амилоидоза почек и решения вопроса о проведении биопсии почек. После стабилизации гемодинамических показателей проведена биопсия почек (неспецифическая лимфогистиоцитарная инфильтрация межуточной ткани, дистрофия и атрофия эпителия проксимальных и дистальных канальцев, изменения сосудов стромы и умеренная мезангиальная пролиферация в клубочках (Рис.7.1 и 7.2)).

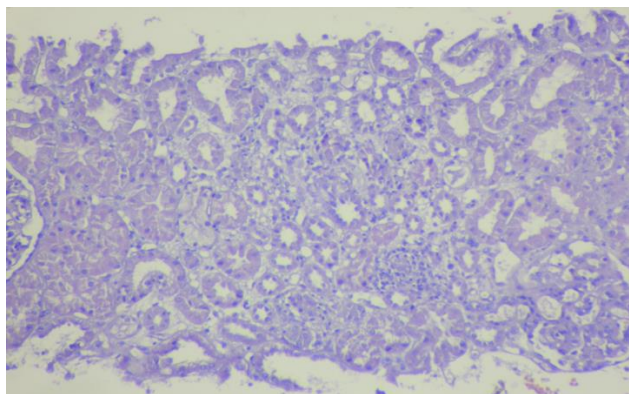


Рис. 7.1. Дистрофические изменения канальцев

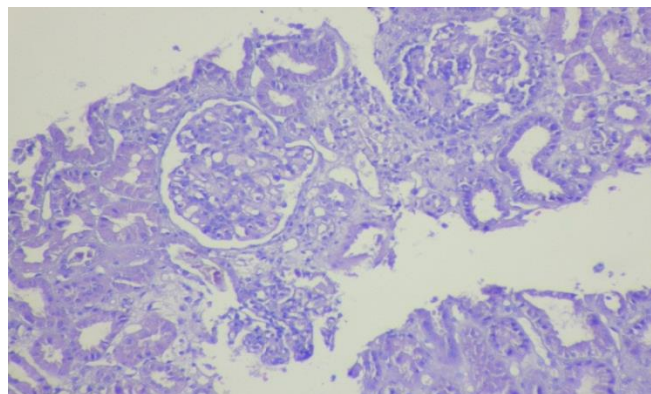


Рис. 7.2. Сегментарная пролиферация мезангиальных клеток

Особенностью данного случая является быстро прогрессирующая клинико-лабораторная манифестация у ребенка подросткового возраста.

Анализируя этапы проведения диагностического поиска у нашего пациента следует отметить, что определенные трудности в диагностике были связаны с особенностями отеочного синдрома и стойкости его течения, со стойким повышением уровня креатинина, нарастанием анемии, тромбоцитопении, электролитными нарушениями, которые полностью не укладывались в предполагаемые нозологические формы (табл. 7.1.).

Таблица 7.1

Сравнение некоторых клинико-лабораторных параметров больного при разных нозологических формах

	Наш больной	Синдром Альпорта	Болезнь Коновалова-Вильсона	Амилоидоз почек	Интерстициальный нефрит
Острое начало	+	+	+		
Хроническое волнообразное течение				+	+
Гепато-лиенальный синдром	+			+	
Олигурия					
Анорексия					
Лихорадка			+		
Отечность:					
-лица	+				
-нижних конечностей	+				
-передней брюшной стенки	+				
Желтушное окрашивание кожных покровов			+		
Стеатоз			+		
Печеночная недостаточность					
Психические нарушения			+		
Неврологическая симптоматика			+		
Признаки нефротического синдрома		+		+	+
Артериальная гипертензия	+	+			+
Показатели в крови:	анемия	+		+	
	повышение АЛТ, АСТ	+			
	«-» проба Кумбса			+	
	снижение Na, К				+
	гиперлипидемия			+	
	повышение мочевой кислоты				+
	повышение билирубина			+	
Показатели в моче:	повышение креатинина и мочевины	+		+	+
	Гематурия	+	+		+
	лейкоцитурия	+	+		+
	протеинурия	+			+
	цилиндрурия	+	+		+
	Азотемическая уремия				
При биопсии:	Кристаллоксалатов, кальция				+
	Изменение гломерулярных базальных мембран		+		
	Наличие амилоидного вещества по ходу базальных мембран			+	
Нарушение слуха	+	+			
Отягощенный семейный анамнез	+	+	+		
Анорексия			+		

Литературная справка по клиническому наблюдению №22

Интерстициальный нефрит (ИН) – абактериальное неспецифическое воспаление межпочечной ткани с поражением канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов стромы почек. Может проявиться в любом возрастном

периоде, в том числе и новорожденности. Факторы риска ИН у детей: отягощенный анамнез, гиперкристаллурия, дисплазия почек, аллергический диатез, инфекционная и лекарственная интоксикация.

Причины возникновения заболевания:

1. Применение лекарственных препаратов: антибиотики (пенициллин, ампициллин, метициллин, карбенициллин, гентамицин, цефалоспорины), сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные средства (индометацин, бруфен), барбитураты, анальгетики (анальгин, амидопирин).
2. Введение сывороток, вакцин.
3. Влияние химических веществ.
4. Интоксикация солями тяжелых металлов, особенно свинца, кадмия.

Имеют значение не столько доза препарата, сколько длительность его приема и повышенная к нему чувствительность.

ИН у детей может развиваться на фоне дизэмбриогенеза почечной ткани, аномалий мочевых путей, нарушений оксалатного и уратного обмена.

Различают острый (ОИН) и хронический (ХИН) интерстициальные нефриты.

ОИН является иммунным тубуло-интерстициальным неструктурированным бактериальным воспалением. Большинство авторов рассматривают его как наиболее тяжелую почечную реакцию в цепи общих реакций организма на введение лекарств. Установлено, что почка, обладающая активными ферментными системами, способна подобно печени активировать метаболизм лекарств и других химических веществ, иногда во вред себе. ОИН может наблюдаться при таких инфекциях, как гепатит, лептоспироз, инфекционный мононуклеоз, а также при шоке, ожогах.

Патогенез недостаточно ясен. Развитие ОИН связывают с поступлением в кровь токсического продукта или бактериального токсина, которые, реабсорбируясь канальцами, повреждают их базальную мембрану. После реабсорбции антигенные вещества вызывают иммунологическую реакцию с фиксацией иммунных комплексов в интерстициальной ткани и стенке канальцев. Иммунный характер ОИН подтверждает наличие циркулирующих в крови антител, реагирующих с базальной мембраной канальцев и почечного интерстиция, а также обнаружение иммуноглобулинов классов М, G и E вдоль стенки канальцев. Развивается иммунное воспаление, аллергический отек в интерстиции. Воспалительный процесс в интерстиции приводит к сдавлению канальцев и сосудов. Повышается внутриканальцевое давление и, как следствие этого, падает эффективное фильтрационное давление в клубочках. Развиваются рефлекторный спазм сосудов и ишемия почечной ткани, снижение почечного кровотока. Клубочковый аппарат исходно относительно интактен. В результате снижения внутриклубочкового кровотока происходит падение скорости клубочковой фильтрации, что вызывает повышение концентрации сывороточного креатинина. Отек интерстиция и поражения канальцев, приводящие к уменьшению реабсорбции воды, обуславливают полиурию и

гипостенурию. Нарушение функции канальцев способствует электролитным сдвигам, развитию канальцевого ацидоза, нарушению реабсорбции белка, проявляющемуся протеинурией. Клиника определяется постепенно прогрессирующими канальцевыми расстройствами.

Морфологические признаки – неспецифическая лимфогистиоцитарная инфильтрация межуточной ткани, дистрофия и атрофия эпителия проксимальных и дистальных канальцев, изменения сосудов стромы и умеренная мезангиальная пролиферация в клубочках. К особенностям морфологической картины у детей относят значительную частоту незрелости клубочков, их гиалиноз и недостаточную структурную дифференцировку канальцев почек. Обратное развитие морфологических изменений при ОИН происходит за 3–4 мес. Реже процесс переходит в хронический с выраженным отложением коллагена и фиброзом, интерстиций становится менее отечным, клеточная инфильтрация уменьшается, преобладают выраженная атрофия и дистрофия тубулярного эпителия.

Клиника. ОИН свойственно четко очерченное начало и, как правило, циклическое развитие заболевания. На 2–3 дни после применения антибиотика или другого лекарственного препарата по поводу ОРВИ, ангины или других инфекционных заболеваний появляются первые признаки ОИН: боль в поясничной области, головная боль, сонливость, адинамия, тошнота, снижение аппетита. Затем выявляется умеренный мочевого синдром: протеинурия, гематурия, лейкоцитурия и цилиндрурия. Протеинурия у большинства больных не превышает 1,0 г/сут, количество лейкоцитов и эритроцитов в осадке мочи до 10–15 в п/зр. Изменения в моче преходящие, скудные. Отеков, как правило, не бывает. Артериальное давление иногда незначительно повышается. Рано нарушается азотовыделительная функция почек – повышается концентрация креатинина, мочевины в плазме крови. Олигурия, как правило, отсутствует, чаще с самого начала заболевания на фоне гиперазотемии выделяется много мочи. Полиурия сохраняется длительно (до нескольких месяцев) и сочетается с гипостенурией. В тяжелых случаях ОИН в течение нескольких дней может наблюдаться олигурия. Выраженность уремии варьирует в широких пределах – от незначительной до тяжелой, требующей проведения гемодиализа. Эти явления обратимы и симптомы острой почечной недостаточности в большинстве случаев исчезают через 2–3 нед. Как правило, почечная недостаточность не сопровождается гиперкалиемией. У всех больных нарушается концентрационная способность почек и реабсорбция в 2-микроглобулина, повышается его уровень в моче и сыворотке крови, отмечается гипергаммаглобулинемия.

У ряда больных выраженная ишемия сосочковой зоны может спровоцировать развитие папиллярного некроза с массивной гематурией.

ОИН свойственна повышенная экскреция натрия и калия. Функциональные нарушения характеризуются снижением секреторной и

эксреторной функции канальцев, снижением удельной плотности мочи, титруемой кислотности и экскреции аммиака с мочой.

По данным большинства авторов, характерна цикличность развития ОИН: олигурия, если бывает, то наблюдается в течение 2–3 дней, нормализация концентрации креатинина в плазме крови происходит на 5–10 дни, мочевого синдром сохраняется на протяжении 2–4 нед., полиурия сохраняется в среднем до 2 мес. Значительно позже восстанавливается концентрационная способность почек – к 4–6 мес.

Необходимо отметить довольно редкую возможность прогрессирования ОИН и хронический интерстициальный нефрит у детей. На хронизацию процесса могут указывать длительное сохранение полиурии и изменений в анализах мочи, стойкое снижение концентрационной способности почек и развитие артериальной гипертензии.

Диагностика. Для диагностики ОИН имеют значение: острое развитие почечной недостаточности на фоне приема лекарственных препаратов и в связи с инфекцией; раннее развитие гипостенурии независимо от величины диуреза, отсутствие в большинстве случаев периода олигурии; креатининемия в начальном периоде заболевания (часто на фоне полиурии); азотемия до олигурии (если она присутствует) или на фоне полиурии. В отличие от острогломерулонефрита при ОИН нет отеков, гипертензии, выраженной гематурии. Азотемия при ОИН нарастает до олигурии, а чаще на фоне полиурии.

Для ОИН характерна гипостенурия, тогда как при ОГН в начале заболевания удельная плотность мочи высокая.

В отличие от пиелонефрита, при ОИН не бывает бактериурии, посев мочи стерил, нет характерных для пиелонефрита рентгенологических данных.

В отличие от обычной острой почечной недостаточности (ОПН) при ОИН нет привычных для ОПН периодов течения. При последней азотемия нарастает после наступления олигурии, тогда как при ОИН азотемия появляется до развития ОПН или чаще на фоне полиурии.

Лечение. В период выраженных клинических проявлений и ОПН режим постельный. Незамедлительно прекращается воздействие предполагаемого этиологического фактора, отменяется лекарственный препарат. Его отмена приводит к быстрому исчезновению всех симптомов. Необходимо назначить терапию, направленную на улучшение почечной гемодинамики (гепарин, эуфиллин, персантин, трентал, никотиновая кислота, рутин), уменьшение отека интерстиция (большие дозы лазикса – до 500 мг/сут и более при крайне низкой клубочковой фильтрации, преднизолон), а также антиоксиданты (витамин Е, унитиол, димефосфон, эссенциале), антигистамины (тавегил, димедрол, диазолин и др.), улучшение обменных процессов (тиотреазолин), коррекция электролитных нарушений. В тяжелых случаях с высокой азотемией, олигурией и отсутствием эффекта от проводимой терапии показан гемодиализ.

Хронический интерстициальный нефрит у детей встречается чаще, чем острый. До появления изменений в моче часто имеется длительный латентный период. В большинстве случаев диагностируется случайно при контрольном исследовании мочи после перенесенных заболеваний или при оформлении ребенка в детское учреждение. Формированию хронического интерстициального нефрита способствуют различные предрасполагающие факторы: дизэмбриогенез почечной ткани, аномалии органов мочевой системы, нарушения стабильности цитомембран, атопические реакции, гипоиммунные состояния, нарушение элиминирующей функции макрофагально-фагоцитарной системы, нарушения почечной гемодинамики и уродинамики (повышенная подвижность, аномалии сосудов почек). хронический интерстициальный нефрит – полиэтиологическое заболевание, основным проявлением которого является абактериально-недеструктивно-воспаление межтубулярной ткани мозгового слоя с исходом в склероз. К развитию хронического интерстициального нефрита у детей чаще приводят метаболические расстройства (любое нарушение обмена веществ, сопровождающееся повышенной экскрецией метаболитов с мочой), инфекции (туберкулезная интоксикация, лептоспироз, иерсиниоз, хронический активный гепатит и др.), длительный прием лекарственных препаратов (анальгин, ацетилсалициловая кислота, фенацетин, индометацин, противоэпилептические и противотуберкулезные средства). Действие лекарств связано с прямым токсическим действием на ткань почки (ацетилсалициловая кислота) или ингибирующим влиянием, например, на синтез простагландинов (индометацин).

Основную патогенетическую роль играют метаболические расстройства, токсические влияния по сравнению с иммунными нарушениями.

В основе патологического процесса лежит прогрессирующий склероз интерстиция, сдавление и атрофия канальцев, вторичное поражение клубочков.

Верифицировать хронический интерстициальный нефрит можно лишь морфологически. Прижизненное морфологическое исследование выявляет типичную картину. Обнаруживают выраженную дистрофию канальцевого эпителия и атрофию части канальцев. В строме мозгового и коркового слоев наблюдаются довольно распространенные рубцы, множественные лимфоидные инфильтраты. Клубочки светооптически не изменены.

Клиника. Клинические проявления дебюта хронического интерстициального нефрита скудны. По мере развития патологических процессов в почках появляются слабость, утомляемость, симптомы интоксикации, бледность, боли в животе или поясничной области. Характерна полиурия. При исследовании мочи определяются умеренная протеинурия (1–2 г/сут), микрогематурия, абактериальная лейкоцитурия. При дизметаболическом хроническом интерстициальном нефрите в моче выявляется кристаллурия. Заболевание прогрессирует медленно, постепенно развивается анемия и умеренная лабильная гипертензия. Происходит усугубление нарушений

канальцевых функций почек, повышение уровня β 2-микроглобулина, снижение удельной плотности мочи, нарушение концентрационной способности почек. Отмечаются функциональные канальцевые нарушения: снижение секреторной и экскреторной функций, понижение титруемой кислотности, экскреции аммиака с мочой. Нарушается осмотическое концентрирование. Дисфункция канальцев может проявиться снижением реабсорбции натрия и повышением экскреции натрия, калия и других солей, что вызывает их потерю. Клубочковая фильтрация сохранена. Заболевание протекает многие годы.

В дальнейшем клиника определяется постепенно прогрессирующими канальцевыми расстройствами. Усиливается неспособность почки нормально концентрировать мочу. Это состояние иногда называют нефрогенным диабетом, так как повышенное мочеотделение приводит к полидипсии. Нарастает почечный канальцевый ацидоз и связанная с ним потеря кальция. Клинически это приводит к развитию мышечной слабости, остеодистрофии. У детей задерживается рост. Может развиваться синдром “сольтеряющей почки” – солевое истощение, гипотензия, возможность коллапса – напоминающий картину надпочечниковой недостаточности.

Прогрессирование заболевания приводит к постепенному снижению функции почек вплоть до развития почечной недостаточности с соответствующей клинической картиной.

Хроническая почечная недостаточность у детей появляется через десятки лет, однако при анальгетической почке она может развиваться раньше – спустя 4–7 лет после первых признаков заболевания.

Диагностика. Для хронического интерстициального нефрита свойственны длительный латентный период (до выявления мочевого синдрома), лимфоцитарный характер лейкоцитурии, полиурия, гипостенурия, повышенная экскреция β 2-микроглобулина.

Для диагностики хронического интерстициального нефрита метаболического генеза имеют значение: наличие в анамнезе больного аллергического диатеза, нередко избыточной массы тела, дизурических расстройств, вначале не сопровождающихся изменениями мочевого осадка, наличие в нем оксалатно-кальциевой кристаллурии (за счет усиленной экскреции этих веществ), выявление в моче этаноламина, цилиатина.

Хронический интерстициальный нефрит у больных с HBs-антигемемией на фоне хронического гепатита или цирроза печени характеризуется продолжительностью заболевания печени до выявления признаков хронического интерстициального нефрита от 2 до 5 лет, скудным мочевым осадком, снижением удельной плотности мочи и умеренным падением клубочковой фильтрации – до 60 мл/мин, увеличением экскреции β 2-микроглобулина, медленным, но прогрессирующим снижением функции почек. Хронический интерстициальный нефрит при дисплазии почек характеризуется более ранним развитием гипертензии и нарушением почечных функций.

Хронический интерстициальный нефрит на фоне хронического гломерулонефрита чаще возникает при ОРВИ и приеме антибиотиков, для него характерны снижение удельной плотности мочи, значительное нарастание экскреции β -2-микроглобулина, обратимость неолигурической почечной недостаточности (но с сохранением нарушений концентрационной способности почек и после ликвидации остроты процесса), снижение функции осмотического концентрирования. При пиелонефрите хронический интерстициальный нефрит чаще проявляется на фоне ОРВИ и приема антибиотиков, протекает как неолигурическая почечная недостаточность.

Диагностическим критерием хронического интерстициального нефрита, обусловленного туберкулезной инфекцией, являются: развитие мочевого синдрома на фоне инфицированности туберкулезом (реакция Манту с 1 ТЕ 10–12 мм, показатель повреждаемости нейтрофилов при инкубации с туберкулином повышается до 0,15), абактериальный характер лейкоцитурии в сочетании со слабой протеинурией и/или микроэритроцитурией, нарушение концентрационной способности почек при нормальной клубочковой фильтрации, отсутствие микобактерий в моче при бактериоскопии и посеве на среду Левенштейна-Йенсена.

Детей тубинфицированных и больных туберкулезом, особенно в течение трех лет и более, необходимо обследовать с целью выявления возможного интерстициального поражения почек. В практическом отношении важно выявление мембранолитических процессов в почках по данным фосфолипидурии и оксалатурии еще до развития мочевого синдрома.

Диагностике анальгетического нефрита помогает анамнез, свидетельствующий о длительном приеме анальгетиков. Характерны длительная полиурия, никтурия, гипостенурия, повторные эпизоды почечной колики с макрогематурией при отсутствии уролитиаза. Диагностическое значение имеют уменьшение размеров почек, гипохромная анемия, не соответствующая степени почечной недостаточности. Может развиваться некротический папиллит с выраженной макрогематурией.

Лечение. Диета с коррекцией обменных нарушений. При любой этиологии хронического интерстициального нефрита из употребления исключаются продукты, раздражающие канальцевый аппарат почки: облигатные аллергены, пряности, маринады, копчености; травы, обладающие острым вкусом (чеснок, лук, кинза и др.). Жидкость назначается из расчета не менее 1 л/м² поверхности тела. При щелочной реакции мочи рекомендуется красильная марена (1–2 табл./сут до еды) или метиленовая синька (0,05–0,1 г 2 р/день) в течение месяца. Улучшению микроциркуляции способствуют трентал, курантил, эскузан, теоникол, стабилизация клеточных мембран – витамины Е и А, унитиол, эссенциале, витамин В6, димефосфон. С целью метаболической защиты клетки возможно использование коферментных препаратов (карнитина хлорид, липоевая кислота, фосфаден, липамид) в возрастных дозировках.

Антисклеротическая терапия – препараты 4-аминохинолинового ряда (делагил, хлорохин, плаквенил) в дозе 5–10 мг/кг/сут в течение 8–10 недель. Алоэ, ронидаза, лидаза используются при ионофорезе на область почек (6–10 сеансов) или в/м по 10–12 инъекций на курс.

В период ОРВИ рекомендуются: лизоцим 2–10 мг/кг/ 2 р/сут в течение 10 дней (способствует улучшению фагоцитирующей функции нейтрофилов), интерферон, реаферон. Выявляются и saniруются хронические очаги инфекции, ребенок ограждается от переохлаждений и больших физических нагрузок.

Клиническое наблюдение № 23

Девочка Р. 17,5 лет, поступила в стационар с жалобами на боли в животе, одышку, слабость, отсутствие мочи (в течение суток), боли в горле.

Из *анамнеза заболевания* известно, что ребенок болеет в течение 4 лет (с 13 лет) когда впервые, после отдыха на море появилась гиперемия щек и переносицы по типу «бабочки», лечилась у дерматолога по поводу аллергии, в сентябре стала беспокоить боль в суставах кистей. Через 6 месяцев от момента заболевания того же года появились артриты кистей и коленных суставов, головная боль. Впервые обследована и было обнаружено повышение уровня антител к нативной ДНК и LE-клетки.

Несмотря на наличие 4-х достоверных признаков СКВ (фотодерматит, сыпь на скулах, артрит, повышение уровня к нативной ДНК), что является достаточным для постановки диагноза СКВ, высказывалось лишь предположение о наличии у ребенка СКВ, и еще в течении месяца девочка оставалась без лечения. И только через 7 месяцев от начала заболевания, (в январе) когда присоединился люпус – нефрит, проявившийся в виде отеков кистей, голеней, передней брюшной стенки, повышения уровня протеинурии до 9,9 г/л, СОЭ 53 мм/ч, лейкоцитоз 15 тысяч, ребенок был направлен на обследование в областную детскую больницу по месту жительства, где был назначен преднизолон, однократно в/в 60 мг/сутки, в дальнейшем перорально - 50 мг/сутки. Получала фуросемид в/в. В связи с нарастанием протеинурии и отечного синдрома направлена в специализированное детское кардиоревматологическое отделение для подтверждения диагноза и коррекции терапии.

За 3 месяца пребывания в специализированном детском кардиоревматологическом стационаре (8-10 месяцы болезни) - проводилась пульс-терапия солу-медролом (три дня по 500 мг в/в); циклофосфан 1000 мг вводился 4 раза (каждые 2 недели), а затем в последующем он вводился по 800 мг 1 раз в 4 недели. Но в полном объеме курсовую дозу в 11 введений девочка не получила, в связи с наличием в тот период опоясывающего лишая был нарушен график введений. В последующем проводилось ежемесячное введение циклофосфана (всего за год введено 8 доз); суммарная доза циклофосфана составила 6,6 гр (8,4 мг/кг), что безусловно можно считать недостаточным. После введения очередной дозы циклофосфана в дозе 800 мг отмечалась выраженная интоксикация, в связи с чем больная была переведена на имуран 100 мг/сут. Имуран принимала непродолжительно, дальнейший прием прекратила из-за отсутствия препарата в аптечной сети. В терапии вынуждены

были вернуться к приему преднизолона 40мг/сутки в течение 2-х мес. С последующим снижением по 2,5 мг каждые 2 недели.

После перенесенного психоэмоционального напряжения (девочка заканчивала школу и поступала в высшее учебное заведение), в возрасте 16 лет (первое обострение, через 2 года от момента дебюта заболевания) – ребенок вновь госпитализирован в специализированное детское отделение в связи с появлением признаков обострения аутоиммунного процесса. В анализах мочи отмечалась следовая протеинурия, повышение СОЭ до 35 мм/час, лейкопения, трофические нарушения (обусловленные проведением длительной монотерапии метипредом). Возобновление введения циклофосфана сопровождалось выраженными побочными явлениями. Рекомендованное ранее снижение дозы метипреда не проведено, т.к. отмечено нарастание лейкопении. Переход на азатиоприн (имуран) был невозможен из-за финансовых проблем. Был рекомендован прием метотрексата, который также девочка не принимала из-за отсутствия в продаже. Ребенок получал метипред, энап – постоянно, кальцецин адванс – ежеквартально.

Через 3 года с момента дебюта заболевания, состояние девочки ухудшилось после перенесенной ангины (второе обострение), отмечалось повышение СОЭ до 30-25 мм/час, увеличение уровня белка в моче до 4,53 г/л, наличие микрогематурии, цилиндрурии, повышения уровня антител к АНА и НДНК, снижения уровня комплемента. Указанное диктовало повышение дозы метипреда до 5 таб/сутки (25мг/сутки), проведение пульс-терапии солумедролом 1000 мг №3, прием азатиоприна 150 мг, а затем 100 мг/сут. Ребенок вновь госпитализирован, проводилось лечение, состояние улучшилось.

На фоне проводимой длительной иммуносупрессивной терапии, девочка стала часто переносить ОРЗ/ОРВИ, ангины. После очередного перенесения ангины (через 3,5 года от дебюта заболевания – третье обострение), ребенок развивает клинику обострения СКВ и вновь поступает в стационар.

На фоне проводимой терапии (стол №5, преднизолон 25 мг/сутки, азатиоприн 100 мг/сут, кальцецин 1 таб. 2 р/день, милдралекс 500 мг 1 р/день №3, внутривенно введен солумедрол 1000 мг + физраствор 0,9% 200 мл, ингалипт, нафтизин, трахисан) состояние ребенка несколько улучшилось. В связи с чем, по настоянию родителей и ребенка (предстоящая в учебном заведении сессия), ребенок был выписан домой через 18 дней с диагнозом:

Основное заболевание: системная красная волчанка подострого течения, активность II степени, люпус-нефрит, кожный синдром (капилляриты), суставной синдром.

Осложнение основного заболевания: экзогенный гиперкортицизм.

Сопутствующие заболевания: фарингит. Низкорослость соматогенно-конституционального генеза. Диффузный зоб I ст. Первичная олигодисменорея, дисменорея средней степени. Эмоционально-лабильное расстройство астенического круга органического генеза. Сходящееся содружественное

косоглазие левого глаза, гиперметропия высокой степени, амблиопия левого глаза высокой степени.

Даны были рекомендации по терапии: продолжить прием преднизолона 20мг/сутки; эналаприла 10 мг 2 р/день постоянно; кальций Д3 никомед - по 1 таб 2 р/день ежеквартально в течение 1 месяца; освободить от занятий физкультурой, отработок. Контроль клинических анализов крови и мочи еженедельно. Контрольное стационарное обследование через месяц.

В дальнейшем ребенок не явился на плановую госпитализацию (в связи с тяжелыми материальными и социальными обстоятельствами).

Очередное ухудшение состояния (четвертое обострение – через 4 года от момента дебюта заболевания) возникло на фоне перенесения ОРЗ, ангины, обострения хронического тонзиллита с высокой лихорадкой. Лечилась на дому, симптоматически, дозу глюкокортикостероидов не корегировали. Однако в связи с прогрессирующим ухудшением состояния поступила в отделение кардиоревматологии. При поступлении состояние очень тяжелое, что обусловлено высокой активностью волчаночного нефрита. Обращало внимание отечный синдром (отеки конечностей, выраженная пастозность мягких тканей лица, туловища асцит), олигоурия. Состояние резко ухудшилось через сутки после госпитализации – стали беспокоить резкие боли в животе разлитого характера, рвота «кофейной гущей», анурия. С целью исключения острой хирургической патологии больная переведена в хирургический стационар. Динамическое наблюдение и обследование в течение 10 часов позволили исключить острую хирургическую патологию желудочно-кишечного тракта. Высокий уровень азотистых шлаков с тенденцией к нарастанию, выраженная гиперкалиемия, снижение СКФ по Шварцу до 14 мл/мин у больной с системной красной волчанкой, люпус-нефритом, хронической почечной недостаточностью являлись основанием для перевода больной в ОАиИТ для продолжения терапии основного заболевания и решения вопроса о проведении гемодиализа.

Анамнез жизни: ребенок рожден от доношенной беременности. Росла и развивалась не отставая от сверстников. Перенесла ветряную оспу, краснуху, частые ангины. Оперирована по поводу гнойного лимфаденита, осложнившегося сепсисом и отеком мозга. С 1,5 лет - косоглазие, с 3 лет снижение остроты зрения. Мenses с 13 лет, в первое полугодие интенсивной гормональной терапии основного заболевания - менструаций не было. Получала лечение (витамин Е) через 8 месяцев - менструации возобновились на 4 месяцев, с последующим прекращением на год. В настоящее время менструации регулярные, восстановились 4 месяцев назад.

Состояние при поступлении. На момент госпитализации в клинику состояние очень тяжелое за счет водно-электролитных, метаболических нарушений на фоне основного заболевания. В сознании, вялая, адинамичная, постанывает. Девушка правильного телосложения, физическое развитие дисгормоничное за счет низкого роста, выражены проявления гиперкортицизма. Кожные покровы бледные, капилляриты. На коже лица

характерный сосудистый рисунок по типу «бабочки», эритематозные элементы на верхней трети грудной клетки в виде «декольте», ливедо на нижних конечностях. Стрии на коже бедер, плечей, живота. Пастозность мягких тканей туловища, лица, конечностей. Слизистые вокруг зева гиперемированы, на мягком небе проявления афтозного стоматита. Губы розовые, суховатые. Перфузия ногтевых лож снижена. Не лихорадит. От еды отказывается, пьет неохотно. Рвота не повторялась. В легких дыхание умеренно ослаблено, больше в базальных отделах, хрипы не выслушивались. Тоны сердца приглушены, ритмичные, умеренная тахикардия. Живот увеличен в размерах, пупок сглажен. Пальпация паренхиматозных органов затруднена за счет вздутия кишечника. Стул коричневый, полужидкий. Анурия.

За время пребывания в стационаре было проведено мониторинг основных клинических и биохимических показателей крови и мочи.

Динамика показателей клинического анализа крови.

Анализ	Эрит.	Гемогл. (г/л)	Тромб.	Лейк.	СОЭ мм/ч
1-й	4,56	139	177	9,7	25
2-й	4,06	113	239	10,3	15
3-й	3,39	99	156	8,2	20
4-й	3,68	108	131	19,8	24
5-й	2,79	84	138	25,2	31

Динамика показателей клинического анализа мочи.

Анализ	Ph	Белок	Сахар	Уд.вес	Лейк.	Эритроц.	Цилиндры
1-й	нейтр	3,73	-	1023	5-7	9-12	1-3
2-й	Сл. кисл	0,63	-	1025	4-8	5-8	1-3

За первые сутки наблюдения в кардиоревматологическом стационаре диурез составлял 500 мл/сутки, за вторые сутки – 200 мл/сутки, за время пребывания в хирургическом стационаре (в теч 1- часа) диагностирована анурия.

Динамика биохимических показателей

Анализ	Креатинин крови	Мочевина крови	СКФ	Общий белок	СРБ
1-й	0,096	6,8	73,1		Отр
2-й	0,204	21,1	34,16	47,4	2++
Проведен сеанс гемодиализа					
3-й	0,545	15,3	12,78	56,3	

- Соскоб со слизистой полости рта - грибы рода *candida* немного.
- Слизь из зева и носа – грибы рода *candida* 10⁶/л.
- Рентгенография грудной клетки (в горизонтальном положении) - лёгочные поля на всём протяжении прозрачны, лёгочный рисунок сгущён в базальных отделах, синусы свободны.

- Динамика показателей ЕКГ: синусовая тахикардия. Вольтаж снижен. Нарушения реполяризации симпатикотонического характера а также на фоне гипокалиемии (Рис.7.3). В динамике (Рис.7.4) зарегистрирована не синусовая тахикардия. Существенное снижение вольтажа. Ухудшение процессов реполяризации – нарастание гипоксии и гипокалиемии.

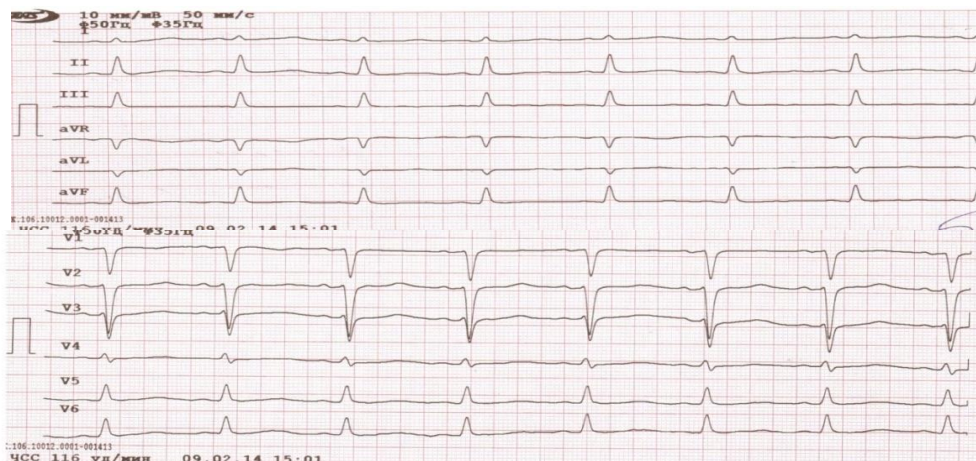


Рис. 7.3. Динамика показателей ЕКГ

- Проводилось эхокардиографическое исследование сердца. Заключение: избыток жидкости в полости перикарда до 8,5 мм в области верхне-боковой области стенки правого желудочка, до 7,5мм, в области задне-боковой стенки левого желудочка. Множественные аномальные хорды левого желудочка. Фракция выброса – 48%. Регургитация на клапанах I степени.

Больной в первые сутки пребывания проведен сеанс гемодиализа в течение 2 часов 15 минут. Во время гемодиализа гемодинамика была нестабильной, в конце сеанса отмечался приступ клонико-тонических судорог. К утру уровень азотистых шлаков вырос до исходных, калий нормализовался, мочи получено не было.

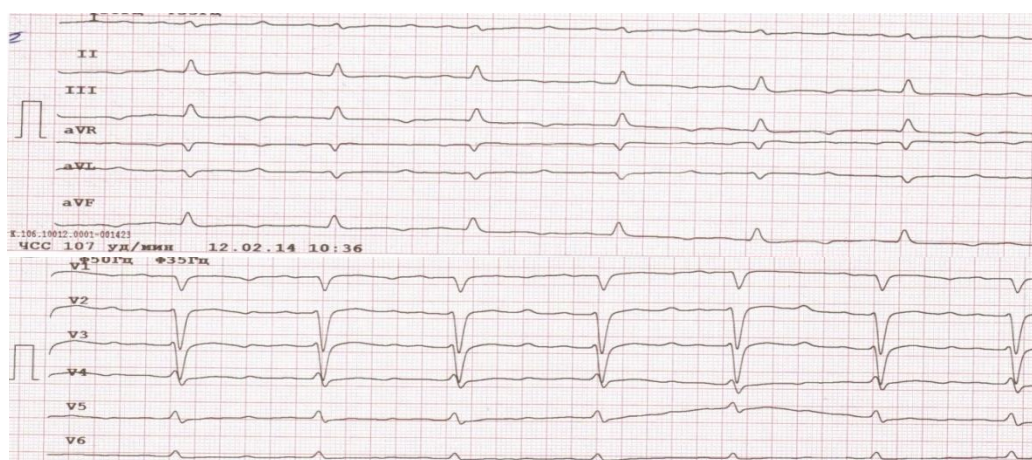


Рис. 7.4. В динамике через 3 дня

Ребенок консультирован узкими специалистами:

- Невролог: синдром вегетативной дисфункции, астено-невротический синдром. Даны рекомендации.

Девочка консультирована специалистами клиники. Заключение: *системная красная волчанка (люпус-нефрит, люпус-гепатит, кожный синдром – капилляриты, серозиты, пульмонит), подострое течение, активность III степени. ХЗП IV. ХПН III степени.*

Высказывается предположение об остром повреждении почки на фоне системной красной волчанки, хронического заболевания почек с ХПН. Как следствие экзогенного воздействия или возможного инфекционного процесса.

Крайняя тяжесть состояния обусловила проведение следующей терапии: преднизолона 250 мг/сут в/в, препаратов, улучшающих перфузию почки (пентоксифиллин, дипиридамол, дофамин 5 мкг/кг/мин), фуросемида в дозе до 15 мг/кг/сут, АБТ (цефтазидим), флуконазол, гастроцепин для профилактики стрессовых язв на фоне критического состояния, Обеспечивалось поддержание адекватного водно-элетролитного баланса, коллоидно-онкотического давления плазмы. Проводились сеансы гемодиализа.

Состояние пациентки прогрессивно ухудшалось за счет развития синдрома полиорганной недостаточности (почечной, сердечно-сосудистой, дыхательной, церебральной недостаточности, ДВС-синдрома). Больная переведена на ИВЛ. Проводится повторно сеанс гемодиализа. Сохраняется крайняя тяжесть состояния, анурия, прогрессивное нарастание уровня азотистых шлаков, снижение показателей центральной гемодинамики, усиление кислородозависимости. Проведение дальнейших сеансов гемодиализа, оптимизация базисной терапии невозможны в виду выраженной гиподинамии.

В динамике наблюдения активизируется инотропная поддержка миокарда с использованием дофамина в дозе до 30 мкг/кг/мин, добутамина 10-15 мкг/кг/мин, адреналина 1 мкг/кг/мин. Респираторная поддержка обеспечивается в режиме контролируемой вентиляции с $FiO_2=100\%$.

Несмотря на проводимую комплексную терапию состояние ребенка прогрессирующе ухудшалось. Развилась асистолия. Комплекс реанимационных мероприятий в полном объеме в течение 30 минут без эффекта. Зарегистрирована биологическая смерть.

Заключительный клинический диагноз:

Основной: системная красная волчанка (люпус-нефрит, люпус-гепатит, кожный синдром – капилляриты, серозиты, пульмонит), подострое течение, активность III степени. Шифр МКБ 10 – M 32.1

Осложнение: ХЗП IV. ХПН III степени. Синдром полиорганной недостаточности (почечная, сердечно-сосудистая, дыхательная, церебральная недостаточность, ДВС-синдром).

Диагноз патологоанатомический:

Основное заболевание: системная красная волчанка.

Причина смерти: полиорганная недостаточность

Патоморфологический диагноз: СКВ (специфический волчаночный нефрит с интерстициальным синдромом, периартериальный луковичный склероз селезенки, поражение сосудов микроциркуляторного русла в виде капилляритов, артериолитов, венулитов).

Фоновая патология: кушингоид (ятрогенный гиперкортицизм); хроническая надпочечниковая недостаточность. Вторичное иммунодефицитное состояние (редукция лимфоидных фолликулов в селезенке и лимфоузлах).

Осложнение: актиномикоз легких с поражением стенок бронхов и перибронхиальным распространением на легочную паренхиму. Хроническая почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, нефросклероз (некроз и некробиоз 90% эпителиоцитов извитых канальцев). ДВС-синдром.

Заключение патологоанатома: при аутопсии трупа ребенка обнаружены морфологические проявления системной красной волчанки (специфический волчаночный нефрит с интерстициальным синдромом, периартериальный луковичный склероз селезенки). Основное заболевание осложнилось следующими патологическими состояниями: актиномикоз (*Actinomyces Israelii*) легких с поражением стенок бронхов и перибронхиальным распространением на легочную паренхиму; хронической почечной недостаточностью; острой почечной недостаточностью (возникла в терминальной фазе заболевания); ДВС-синдромом. Полиорганная недостаточность явилась непосредственной причиной смерти ребенка.

Описание микропрепаратов ткани легких (Рис. 7.5,а,б): стенка бронха и прилежащей к нему вены густо инфильтрированы лейкоцитами, явления кариорексиса; в просветах ветвящиеся нити мицелия актиномицета; целостность структур в месте инфильтрирующего роста гриба нарушена.

Описание к рисунку 7.6: селезенка - редукция лимфоидных фолликулов, резкое утолщение стенок центральных фолликулярных артерий за счет процессов склероза и гиалиноза.

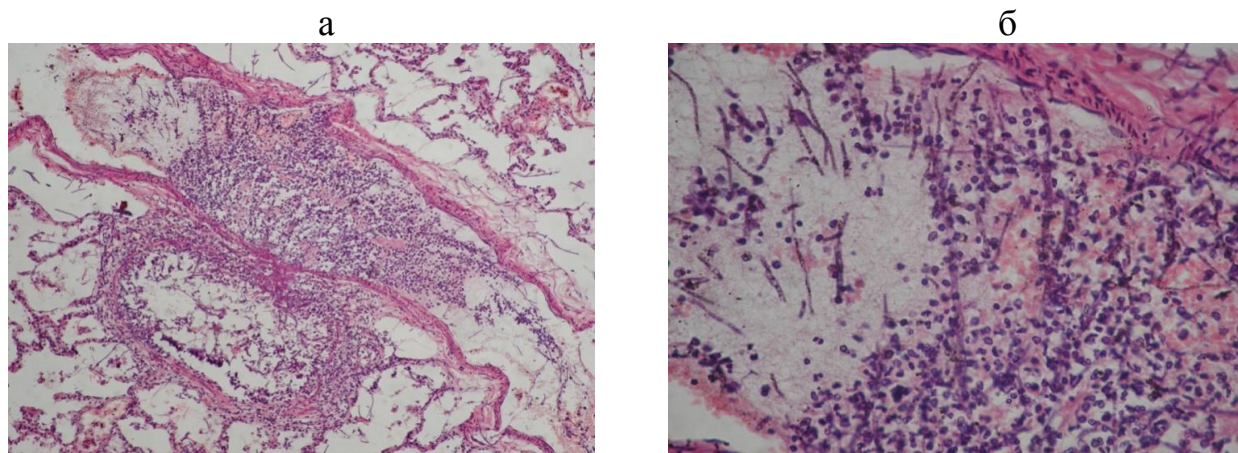


Рис. 7.5 а,б. Стенка бронха

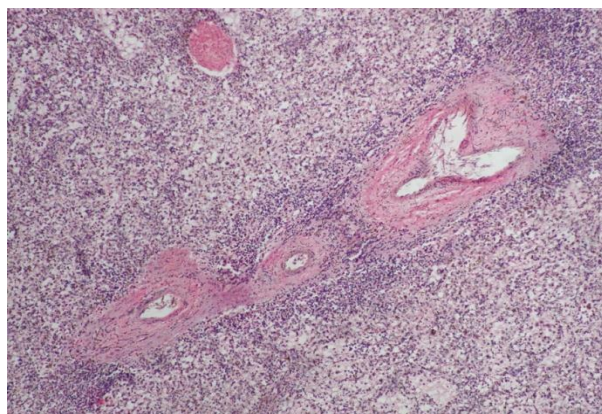


Рис. 7.6. Селезенка

Описание к фото 7.7.а,б. Почки: гломерулы несколько увеличены, капиллярные петли значительно утолщены, имеют вид проволочных петель; в просвете капилляров — гиалиновые тромбы; в некоторых клубочках - сегментарный гиалиноз и очаговый фибриноидный капиллярных петель. Эпителий канальцев очагово в состоянии гидropической дистрофии и некроза.

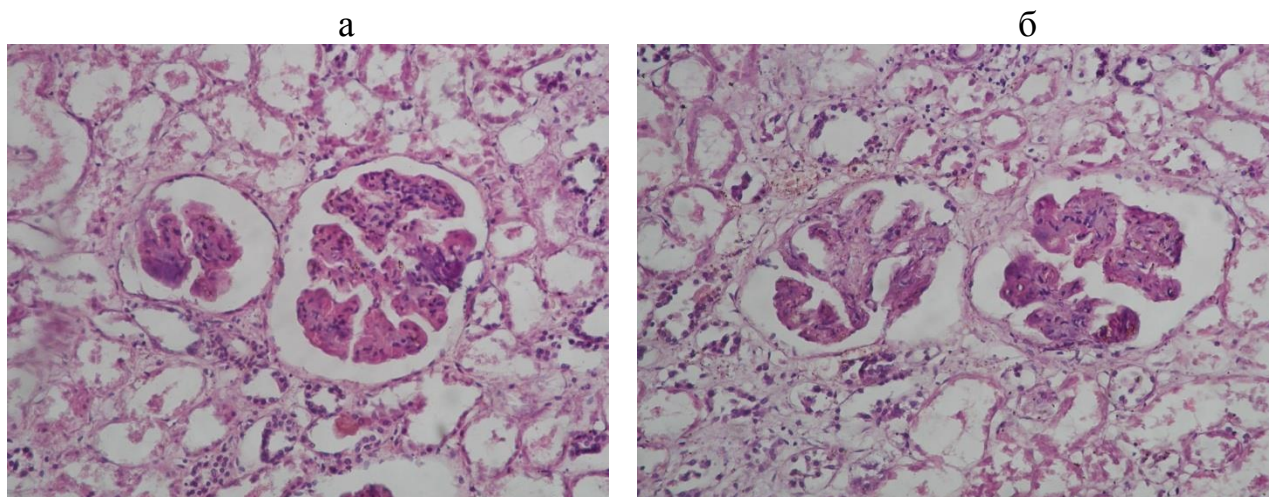


Рис. 7.7 а,б. Почки

С учетом патологанатомического заключения, можно с уверенностью утвердиться в наличии у ребенка инфекционного агента в виде актиномикоза легких с поражением стенок бронхов и переbronхиальным распространением на легочную паренхиму.

Литературная справка по клиническому наблюдению №23

Члены рода *Actinomyces* – факультативные анаэробные грам-положительные, неспорообразующие прокариотические бактерии, относящийся к семейств *Actinomycetales*. Представители этого семейства находятся в

ротоглотке, желудочно-кишечном тракте и женских половых органах. В зависимости от локализации поражения, большинство актиномикотических инфекций по сути являются полимикробными. Термин «актиномикоз» скорее определяет полиэтиологический воспалительный синдром, чем просто заболевание, относящееся к отдельному патогенетическому микроорганизму.

Бронхиальная и бронхопульмональная форма чаще возникают первично, при попадании возбудителя аэрогенным путем, и вторично – при распространении процесса со стороны пищевода, средостения и других локализаций (медиастинально-легочная, плеврально-легочная, абдоминально-легочная формы). Появляются слабость, субфебрильная температура, кашель, в начале сухой, затем – со слизисто гнойной мокротой. При развитой клинической картине характерен мучительный болезненный кашель со скудной мокротой, имеющий запах земли и привкус меди, высокой температурой, сильными болями в боку (при поражении плевры). Возможно формирование инфильтрата в области грудной стенки с гнойно-сукровичным отделяемым и гранулированными устьями. Аускультативно могут быть локальные сухие и/или влажные хрипы на фоне жесткого дыхания. Для актиномикоза легких характерно базальное расположение процесса или изолированное поражение одной доли, в дальнейшем с развитием перибронхита. Инфильтрат распространяется от центра к периферии, захватывает плевру, грудную стенку, кожу. В крови определяется лейкоцитоз, повышение СОЭ. При бронхоскопии – эндобронхит, ригидность и деформация бронхов вплоть до развития симптома «ампутации бронха». На рентгенограмме пневмоническая инфильтрация, как правило, без четкого отграничения по сегментам. От картины пневмонии актиномикоз отличается длительным течением и отсутствием быстрой реакции на антибиотики.

Актиномицеты не выделяются в откашлянной мокроте или бронхоскопическом аспирате в связи с тем, что эти образцы материала существуют не в анаэробных условиях. Игольная аспирация или трансбронхиальная биопсия и КТ, или аспирация под контролем УЗИ позволяет успешно получить клинический материал для диагностики. Любой материал для исследования на актиномицеты должен был быть получен в анаэробных условиях. Возбудитель - не спорообразующие палочки, рост начинают с 5-7 дня.

Ранее актиномицеты относили к грибам, однако современные методы систематики все расставили по местам, и сейчас *Actinomyces israelii* заняла соответствующее место среди бактерий в соответствии с ее строением и филогенией. Как и многие ее родственницы, эта бактерия безобидна до поры до времени, но при определенных обстоятельствах способна доставить много неприятностей.

Actinomyces israelii относится к грамположительным факультативным анаэробным бактериям рода актиномицетов. Форма клетки этих организмов

напоминает фрагменты грибного мицелия, поэтому ранее их относили к грибам, однако тщательное изучение морфологии и биологии убедительно доказало бактериальную природу актиномицетов. *A. israelii* благополучно освоила широкий диапазон местообитаний, как естественных, так и антропогенных. В природных условиях *A. israelii* часто встречается в почве, растительной подстилке и прочих разлагающихся органических веществах. Эта бактерия активно распространяется через водные среды и с помощью членистоногих. Ее можно обнаружить в фекалиях и сточных водах, где этот организм принимает активное участие в переработке питательных веществ.

A. israelii является также естественным компонентом пищеварительного тракта, половых путей и микрофлоры полости рта здорового человека. Эту бактерию трудно культивировать в лабораторных условиях, что значительно затрудняет ее изучение и о ней известно еще далеко не все.

Несмотря на отсутствие ярко выраженных болезнетворных наклонностей, при определенных обстоятельствах *A. israelii* проявляет патогенные свойства. К примеру, при нарушении целостности слизистой оболочки во время стоматологических или гастроэнтерологических процедур бактерия в сочетании с другими патогенными микроорганизмами может вызывать инфицирование раны. Полагают, что *A. israelii* является причиной 56% актиномикозов. Поражения развиваются в ротовой полости, легких, органах брюшной полости и таза, вызывая абсцессы и плотные опухолеподобные образования, которые зачастую ошибочно принимают за злокачественные опухоли. Актиномикозы достаточно тяжело диагностировать.

Еще один способ, с помощью которого дает о себе знать *A. israelii*, связан с особенностями ее морфологии. Колония клеток в виде ветвящихся и переплетающихся нитей способна формировать биопленку. Жгутикоподобные белковые структуры на поверхности клеток способствуют образованию нитевидных колоний и позволяют бактерии закрепляться на различных тканях организма, в том числе на эмали зубов и имплантатах. Особую опасность биопленки из актиномицетов представляют на поверхности предметов, имплантированных в человеческий организм. У женщин с внутриматочными спиралями зачастую развивается актиномикоз, диагностика которого вызывает затруднения. При этом в нормальных условиях *A. israelii* является обычным компонентом вагинальной микрофлоры.

Стоит отметить, что инфекции, вызываемые *A. israelii*, встречаются редко и обычно развиваются у ослабленных людей (иммуносупрессия). Тщательная гигиена полости рта может предотвратить некоторые формы актиномикоза, вызванные *A. israelii*. Кроме того, *A. israelii* чувствительна к пенициллину, ампициллину, тетрациклину, хлорамфениколу, клиндамицину и отдельным аминогликозидам. Однако лечение актиномикозов с помощью антибиотиков может занять длительный период, вплоть до года. За это время у пациента могут возникнуть другие проблемы, уже обусловленные действием

антибиотиков. Если такая терапия не оказывает должного эффекта, то абсцессы, вызванные *A. israelii*, удаляют хирургическим путем.

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение иммунной регуляции, определяющее образование органонеспецифических АТ к антигенам ядер клеток с развитием иммунного воспаления в тканях многих органов. У детей характеризуется быстрой генерализацией патологического процесса, тяжелыми висцеральными проявлениями, яркими периферическими синдромами, гипериммунными кризами. Морфологической основой заболевания является универсальный капиллярит с характерной ядерной патологией и отложением иммунных комплексов в очагах повреждения тканей.

СКВ — наиболее часто встречающееся заболевание из группы системных заболеваний соединительной ткани. Распространённость СКВ у детей в возрасте от 1 до 9 лет составляет 1,0-6,2 случаев, а в возрасте 10-19 лет — 4,4-31,1 случаев на 100 000 человек детского населения, а заболеваемость — в среднем 0,4-0,9 случаев на 100 000 человек детского населения в год. СКВ редко поражает детей дошкольного возраста; подъём заболеваемости отмечают с возраста 8-9 лет, наиболее высокие показатели фиксируют в возрасте 14-18 лет. СКВ болеют преимущественно девочки, соотношение больных девочек и мальчиков в возрасте до 15 лет составляет в среднем 4,5:1.

Причина заболевания до настоящего времени остается невыясненной. В последние годы дискутируется вопрос о роли вирусной инфекции в развитии СКВ. Определенная роль отводится некоторым лекарственным препаратам: антибиотикам, сульфаниламидам, противосудорожным и гипотензивным средствам (гидралазин), а также вакцинам, гамма-глобулину. Как правило, роль пускового механизма они приобретают у лиц, имеющих индивидуальную повышенную чувствительность к различным экзогенным факторам. Толчком, но не истинной причиной заболевания могут явиться и такие воздействия внешней среды, как длительная инсоляция, переохлаждение, психическая или физическая травма и т. д. Необходимо помнить, что все перечисленные моменты приобретают особую значимость в период пубертатного развития ребенка, когда имеют место большие гормональные сдвиги и физиологическая аллергия организма. Современные исследования установили своеобразные конституционально-семейные особенности реактивности организма, способствующие развитию СКВ. Косвенным свидетельством наследственной предрасположенности к заболеванию являются случаи "семейной" волчанки, развитие СКВ у однояйцевых близнецов, а также повышенная частота ревматизма, ревматоидного артрита и других форм диффузных болезней соединительной ткани среди родственников пробандов.

В настоящее время общепризнанной является иммунологическая теория развития СКВ, согласно которой активация и прогрессирование заболевания

обусловлены образованием иммунных комплексов, включающих аутоантитела, способные взаимодействовать с ядром клетки (антинуклеарный фактор - АНФ) или отдельными его компонентами. Особая патогенетическая роль приписывается аутоантителам к дезоксирибонуклеиновым кислотам (ДНК) ядер собственных клеток макроорганизма. Сама по себе ДНК является слабым антигеном, но ее способность стимулировать выработку антител усиливается в связи с внедрением вируса в клетку. Взаимодействие ДНК-антител с ядром клетки приводит последнюю к гибели и выходу в кровотоки ядерного детрита. Осколки ядер, обнаруженные в тканях, представляют собой так называемые гематоксилиновые тельца - патогномичный признак СКВ. Аморфная ядерная субстанция подвергается фагоцитозу, который проходит стадию розетки: вокруг ядерного детрита скапливаются лейкоциты, затем один из лейкоцитов фагоцитирует детрит и превращается в волчаночную клетку. Об интенсивности формирования иммунных комплексов косвенно судят по содержанию сывороточного комплемента или его компонентов, полагая, что падение уровня последних отражает утилизацию комплемента в реакциях антиген - антитело. Низкий уровень комплемента наряду с повышенным титром антител к ДНК или АНФ является свидетельством активности СКВ. Образование иммунных комплексов, состоящих преимущественно из иммуноглобулинов G, реже M, а также ДНК-антигена и комплемента, происходит в кровотоке. Осаждение иммунных комплексов на базальной мембране сосудов микроциркуляторного русла различных органов и систем приводит к иммунному воспалению в них. Кроме того, сопутствующий, как правило, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови способствует ишемии тканей и геморрагиям в органах благодаря отложениям фибрина и микротромбированию капилляров, артериол и венул. Этот синдром всегда является вторичным по отношению к иммунопатологическому процессу и по своему модифицирует клиническую картину заболевания. Наряду с особенностями гуморального иммунитета определенная роль в патогенезе СКВ отводится гиперчувствительности замедленного типа. Она выявляется высокой сенсibilизацией лимфоцитов к ДНК, а также с помощью других тестов. Одновременно наблюдается селективная депрессия клеточного иммунитета. Число Т-лимфоцитов-супрессоров в периферической крови снижено, что предопределяет избыточную продукцию антител В-лимфоцитами.

Характер течения и степень активности СКВ устанавливают в соответствии с классификацией В.А. Насоновой (1972-1986). Характер течения определяют с учётом остроты начала, времени наступления генерализации процесса, особенностей клинической картины и скорости прогрессирования заболевания. Выделяют 3 варианта течения СКВ:

- острый - с внезапным началом, быстрой генерализацией и формированием полисиндромной клинической картины, включающей поражение почек и/или ЦНС, высокой иммунологической активностью и нередко неблагоприятным исходом при отсутствии лечения;

- подострый — с постепенным началом, более поздней генерализацией, волнообразностью с возможным развитием ремиссий и более благоприятным прогнозом;
- первично-хронический — с моносиндромным началом, поздней и клинически малосимптомной генерализацией и относительно благоприятным прогнозом. У детей в большинстве случаев отмечают острое и подострое течение СКВ. Выделяют следующие клинико-иммунологические варианты болезни.

Подострая кожная волчанка (subacute lupus erythematosus) — субтип СКВ, характеризующийся распространёнными папулосквамозными и/или анулярными полициклическими кожными высыпаниями и фоточувствительностью при относительной редкости развития тяжёлого нефрита или поражения ЦНС. Серологический маркер этого заболевания — антитела (АТ) к Ro/SSA.

Неонатальная волчанка (neonatal lupus) — синдромокомплекс, включающий эритематозные высыпания, полную поперечную блокаду сердца и/или другие системные проявления, которые могут быть отмечены у новорождённых от матерей, страдающих СКВ, болезнью Шегрена, другими ревматическими заболеваниями, или клинически асимптомных матерей, в сыворотке крови которых содержатся АТ (IgG) к ядерным рибонуклеопротеидам (Ro/SSA или La/SSB). Поражение сердца может быть выявлено уже при рождении ребёнка.

Лекарственный волчаночноподобный синдром (drug-induced lupus) характеризуется клиническими и лабораторными признаками, сходными с идиопатической СКВ, и развивается у больных на фоне лечения определёнными лекарственными препаратами: антиаритмическими (прокаинамидом, хинидином), антигипертензивными (гидралазином, метилдопа, каптоприлом, эналаприлом, атенололом, лабеталолом, празозином и др.), психотропными (хлорпромазином, перфеназином, хлорпротиксеном, карбонатом лития), антиконвульсантами (карбамазепином, фенитоином и др.), антибиотиками (изониазидом, миноциклином), противовоспалительными (пеницилламином, сульфасалазином и др.), диуретиками (гидрохлоротиазидом, хлорталидоном), гиполипидемическими (ловастатином, симвастатином) и др.

Паранеопластический волчаночноподобный синдром имеет клинические и лабораторные признаки, характерные для СКВ, и может развиваться у больных со злокачественными новообразованиями. У детей встречается крайне редко.

Системная красная волчанка у детей поражает преимущественно девочек, как и вообще лиц женского пола; мальчики и мужчины составляют лишь 5-10% от общего числа больных. Самым уязвимым считается возраст максимальной физиологической активности, включая и пубертатный период. Тем не менее СКВ встречается иногда среди детей первых месяцев и первых лет жизни.

Подъем заболеваемости среди детей начинается с 9-летнего возраста, пик ее приходится на 12-14 лет.

Клиническая картина СКВ характеризуется выраженным полиморфизмом, однако почти у 20% детей наблюдают моноорганные варианты дебюта заболевания. Течение болезни обычно волнообразное, с чередованием периодов обострений и ремиссий. В целом СКВ у детей отличается более острым началом и течением болезни, более ранней и бурной генерализацией и менее благоприятным исходом, чем у взрослых.

Общие проявления. Первыми симптомами начала заболевания или его обострения у большинства детей бывают лихорадка (обычно интермиттирующая), нарастающая слабость, недомогание, снижение аппетита, уменьшение массы тела, усиленное выпадение волос.

Поражение кожи и её придатков. Кожный синдром, отмечаемый у детей с СКВ, отличается большим разнообразием. Волчаночная «бабочка» - наиболее характерное проявление СКВ, которое отмечают у 80% больных, из них у 40% — в дебюте заболевания. «Бабочка» представляет собой симметричные эритематозные высыпания на коже лица, располагающиеся в скуловой области и области переносицы, по форме напоминающие фигуру бабочки с раскрытыми крыльями; высыпания могут распространяться за пределы скуловой области на кожу лба, подбородка, свободного края ушной раковины и её мочки. Волчаночная «бабочка» может быть в виде:

- эритемы, проявляющейся гиперемией кожи с чётко очерченными границами, инфильтрацией, фолликулярным гиперкератозом с последующей рубцовой атрофией;
- яркого рожистого воспаления с инфильтрацией, гиперемией, мелкими некрозами, покрытыми корочками, и отёком лица;
- центробежной эритемы стойких эритематозно-отёчных пятен с нерезким фолликулярным гиперкератозом, располагающихся в центре лица;
- васкулитной «бабочки» — нестойкого разлитого покраснения с цианотичным оттенком в средней зоне лица, усиливающегося при волнении, воздействии инсоляции и др. Эритематозные высыпания также могут отмечаться на открытых участках кожи: верхней трети груди и спины (область «декольте»), над локтевыми и коленными суставами.

На коже больных СКВ могут быть и неспецифические аллергические проявления, такие, как яркая мраморность, крапивница или кореподобная сыпь. Сосудистые нарушения, синдром ДВС и тромбоцитопения могут привести к появлению геморрагической сыпи, развитию капилляритов с микронекрозами на подушечках пальцев рук и на ладонях; общая дистрофия приводит к сухости и нарушению пигментации. Наряду с кожей поражаются и ее придатки. Волосы усиленно выпадают, что часто заканчивается гнездной плешивостью и даже полным облысением. Ногти становятся дистрофичными, ломкими, появляется поперечная исчерченность. В процесс вовлекаются слизистые оболочки губ, рта, верхних дыхательных путей и половых органов.

Поражения суставов. Одним из первых и наиболее частых клинических признаков болезни является суставной синдром в виде артралгии летучего характера, острого или подострого артрита и периартрита с легкими, подчас преходящими, экссудативными явлениями. Поражаются как мелкие, так и крупные суставы. Волчаночный артрит не носит прогрессирующего характера. Деформация суставов за счет периартикулярных изменений развивается в исключительно редких случаях даже при многолетнем течении болезни. Рентгенограммы обычно отражают сохранные суставные хрящи, остеопороз той или иной степени.

Поражение серозных оболочек встречается настолько часто, что наряду с артритом и дерматитом серозит составляет так называемую малую триаду, весьма характерную для СКВ. Особенно часто в клинике распознаются плеврит и перикардит, но по аутопсическим данным каждый из них редко бывает изолированным и почти всегда сочетается с перитонитом, перигепатитом или периспленитом. Волчаночному серозиту свойственна эфемерность; в редких случаях он протекает тяжело с большим скоплением жидкости в полостях.

Из висцеральных проявлений СКВ наиболее частым является кардит. Поражаться могут все три оболочки сердца, но у детей и подростков доминируют явления миокардита. При диффузном миокардите наблюдаются расширение границ и приглушение тонов сердца, появляется умеренно выраженный систолический шум, иногда нарушается ритм сердечных сокращений. Резко выраженный коронарит сопровождается болями в области сердца. На ЭКГ почти постоянно выявляются признаки нарушения восстановительных процессов миокарда (снижение, сглаженность, деформация и инверсия зубца Т, реже - смещение интервала ST). Возможно нарушение внутрижелудочковой, а также внутрисердечной проводимости. Рентгенологически при диффузном миокардите можно отметить увеличение размеров сердца, сглаженность сердечных дуг, снижение сократительной способности миокарда. Острая сердечная недостаточность развивается редко. Помимо миокардита, нередко имеет место дистрофия миокарда. Волчаночный эндокардит почти всегда сочетается с миокардитом; прижизненная его диагностика трудна. В отличие от септического и ревматического он обозначается как атипичный абактериальный эндокардит Либмана-Сакса (по имени исследователей, впервые описавших его особенности). Ему присуща пристеночная локализация, хотя одновременно встречается и вовлеченность в процесс клапанов. Чаще всего поражается митральный клапан изолированно или в сочетании с трехстворчатым и аортальным. Эндокардит не всегда имеет четкое отражение в клинике и может быть лишь морфологической находкой, особенно при умеренных склеротических изменениях клапанов или пристеночной локализации процесса. В отдельных случаях при аускультации и на ФКГ обнаруживается отчетливый систолический шум органического характера или имеется сочетание "мышечного" систолического шума с четким диастолическим. В современных условиях волчаночный кардит в значительной

части наблюдений полностью излечивается и редко приводит к формированию органического порока с гемодинамическими нарушениями.

Поражение дыхательной системы. Наблюдают у 10-30% детей с СКВ на разных этапах заболевания. Острый волчаночный пневмонит изредка наблюдают при высокой активности заболевания, проявляясь симптомокомплексом, характерным для пневмонии (кашлем, одышкой, акроцианозом, выявлением ослабления дыхания и хрипов в лёгких при аускультации и т.д.). На рентгенограмме в этих случаях выявляют обычно симметрично расположенные инфильтративные тени в лёгких, дисковидные ателектазы. Хроническое диффузное интерстициальное поражение лёгких может формироваться при относительно длительном течении СКВ. Физикальные признаки поражения лёгких при этом скудные или отсутствуют. С помощью методов функциональной диагностики выявляют снижение функции лёгких, нарушения лёгочного кровотока, на рентгенограмме отмечают усиление и деформацию сосудисто-интерстициального рисунка с потерей чёткости его очертаний и расширением просвета сосудов. Лёгочные (альвеолярные) геморрагии, обнаруживаемые у детей очень редко, могут привести к летальному исходу. У больных при этом отмечают признаки острого респираторного дистресс-синдрома с быстрым снижением показателей гемоглобина и гематокрита и развитием выраженной гипоксемии. Лёгочную гипертензию у детей наблюдают очень редко, она формируется обычно при антифосфолипидном синдроме (АФС). Характерно высокое стояние диафрагмы вследствие диафрагматита, плевродиафрагмальных спаек и сращений, снижения тонуса мышц диафрагмы.

Довольно часто встречаются симптомы поражения желудочно-кишечного тракта. Иногда абдоминальный синдром с клинической картиной острого живота может стать ведущим признаком СКВ. Эти так называемые желудочно-кишечные кризы имитируют любое заболевание брюшной полости, например аппендицит, холецистит, перитонит, кишечную непроходимость, язвенный колит, дизентерию и другую кишечную инфекцию. В основе абдоминального синдрома при СКВ чаще всего лежит распространенный диффузный или очаговый васкулит органов брюшной полости с возможным тромбозом мелких сосудов, приводящий к поражению стенок кишок - геморрагиям, иногда даже к инфарктам и некрозам с последующей перфорацией и развитием кишечного кровотечения или фибринозно-гнойного перитонита. Возможен симптомокомплекс злокачественно текущей болезни Крона (терминального илеита). Боли в животе могут быть также обусловлены перигепатитом, периспленитом, панкреатитом. Патология печени с развитием собственно волчаночных воспалительно-дистрофических изменений (люпус-гепатит) наблюдается сравнительно редко. В большинстве случаев гепатомегалия отражает вовлеченность печени как органа ретикулоэндотелия в иммунопатологический процесс. Жалобы могут быть обусловлены перерастяжением капсулы при значительном увеличении органа, дискинезией

желчных путей или наличием перигепатита. Отсутствие функциональных нарушений и быстрая обратная динамика в ответ на кортикостероидную терапию говорят о преимущественно реактивном характере гепатомегалии. Поражение органов кроветворения и изменения в периферической крови наблюдаются у всех больных. Наиболее характерным признаком СКВ считается лейкопения с нейтрофильным сдвигом до миелоцитов и промиелоцитов. В активном периоде болезни число лейкоцитов снижается до $4-3 \times 10^9/\text{л}$, возможна и более резкая лейкопения. Иногда она сменяется лейкоцитозом, что отражает влияние кортикостероидной терапии или присоединение банальной инфекции. Может развиваться аутоиммунная гемолитическая анемия с падением числа эритроцитов до $1-2 \times 10^{12}/\text{л}$, имеющая серьезное прогностическое значение. Наряду с лейкопенией и анемией нередко наблюдается тромбоцитопения. Она мало отличается по клинической картине от идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, так как также имеет аутоиммунное происхождение. В то же время падение числа тромбоцитов нередко отражает процесс внутрисосудистого свертывания крови. Даже при значительной лейкопении костный мозг остается нормобластичным. Обращает внимание его плазматизация с соответствующим повышением количества плазматических клеток в периферической крови.

Поражение нервной системы. Психоневрологическая симптоматика при СКВ чрезвычайно многообразна, поскольку возможно поражение любых отделов нервной системы. Характерные для клиники СКВ проявления наблюдаются у 30-50% детей. Органический мозговой синдром, развитие которого обусловлено тромботической васкулопатией или диффузным поражением, опосредованным антинейрональными АТ, сопровождается ухудшением когнитивных функций (памяти, внимания, мышления), что может приводить к заметному снижению интеллекта, и появлением эмоционально-личностных расстройств (эмоциональной лабильности, раздражительности, апатии, депрессии). Психические нарушения при СКВ у детей отличаются клиническим полиморфизмом, тенденцией к рецидивированию, их выраженность обычно коррелирует с тяжестью соматических нарушений. При высокой активности возможно развитие острого психоза с появлением продуктивной симптоматики в виде зрительных и слуховых галлюцинаций, шизофреноподобных расстройств, аффективных синдромов (маниакального и депрессивного), двигательного беспокойства, нарушения сна и др. Головные боли, в том числе мигренозного характера, обычно интенсивные, наблюдаются в активном периоде заболевания обычно у больных СКВ с АФС. Судорожный синдром, проявляющийся обычно генерализованными эпилептиформными припадками, характерен для высокоактивной СКВ. Хорея, аналогичная малой хорее при ревматизме, может быть односторонней или генерализованной. Поражение периферической нервной системы протекает по типу симметричной дистальной, преимущественно сенсорной полиневропатии, редко —

множественной мононевропатии. В отдельных случаях развивается синдром Гийенна-Барре (острая воспалительная полирадикулоневропатия).

Поражение почек. Нефрит клинически диагностируют у 70-75% детей с СКВ, у большинства из них он развивается в течение первых 2 лет с момента начала заболевания, а примерно у трети — уже в дебюте. От характера поражения почек во многом зависят прогноз и исход заболевания в целом. При морфологическом исследовании почек отмечают признаки иммунокомплексного гломерулонефрита (ГН) различного типа. Классификация Всемирной организации здравоохранения поражения почек при системной красной волчанке:

I тип. Отсутствие изменений по данным световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии. Клинико-лабораторные признаки отсутствуют.

II A тип. Мезангиальный ГН с минимальными изменениями (отсутствие светооптических изменений в биоптате при наличии отложений иммунных комплексов в мезангиуме по данным иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии). Клинико-лабораторные признаки отсутствуют.

II B тип. Мезангиальный ГН (различная степень мезангиальной гиперклеточности с наличием иммунных депозитов в мезангии). Протеинурия <1 г/сут, эритроциты 5-15 в п/зр.

III тип. Очаговый пролиферативный ГН (активное или хроническое, сегментарное или тотальное, эндо- или экстракапиллярное повреждение с вовлечением менее 50% клубочков). Протеинурия <2 г/сут, эритроциты 5-15 в п/зр.

IV тип. Диффузный пролиферативный ГН (те же изменения, что в классе III с вовлечением более 50% клубочков). Протеинурия >2 г/сут, эритроциты >20 в п/зр, АГ, почечная недостаточность.

V тип. Мембранозный ГН (разномерное утолщение базальной мембраны клубочков вследствие субэпителиального и внутримембранного отложения иммунных комплексов). Протеинурия >3,5 г/сут, скудный мочевого осадок.

VI тип. Хронический гломерулосклероз (диффузный и сегментарный гломерулосклероз, атрофия канальцев, интерстициальный фиброз, артериолосклероз). Артериальная гипертензия (АГ), почечная недостаточность.

В классификацию волчаночного нефрита у детей, основанную на клинических данных (В.И. Карташова, 1982), включены:

- нефрит выраженной формы с нефротическим синдромом (НС) (характеризуется диффузными отеками, массивной протеинурией, гипопроteinемией, гиперхолестеринемией, выраженной гематурией в большинстве случаев со стойкой АГ и гиперазотемией);

- нефрит выраженной формы без НС (характеризуется протеинурией с потерей белка в пределах 1,5-3 г/сут, значительной эритроцитурией, нередко макрогематурией, умеренной АГ и азотемией);

- нефрит латентной формы (характеризуется умеренно выраженным мочевым синдромом: протеинурия $< 1,3$ г/сут, гематурия < 20 эритроцитов в п/зр). Наиболее неблагоприятный прогноз вероятен при быстро прогрессирующем волчаночном нефрите, характеризующемся наличием НС, выраженной (иногда злокачественной) АГ и быстрым развитием почечной недостаточности, приводящей к неблагоприятному исходу в течение нескольких недель или месяцев.

Кроме ГН, спектр почечной патологии при СКВ включает: тубулоинтерстициальное поражение, а также тромботическое поражение сосудов различного калибра в рамках АФС.

Волчаночный нефрит занимает особое место среди прочих висцеритов при СКВ, проявляя относительную устойчивость к лечению и нередко определяя исход заболевания в целом. Чем острее протекает СКВ, тем чаще поражаются почки. В среднем люпус-нефрит имеет место у $2/3$ больных. Признаки его могут появиться в любой срок болезни, но преимущественно в первые месяцы и обязательно в активный ее период. В клинике он может проявлять себя по-разному:

а) в виде так называемого латентного нефрита с минимальным мочевым синдромом, без отеков, артериальной гипертензии и функциональных нарушений;

б) как выраженный (манифестный) нефрит без нефротического синдрома, но со значительными изменениями в моче, сдвигами функциональных показателей и экстраренальными проявлениями;

в) как нефрит нефротической формы с выраженным мочевым синдромом, отеками, гипертензией, гиперхолестеринемией.

У большинства больных (исключая лиц с минимальным поражением почек) в активном периоде нефрита имеются артериальная гипертензия и гиперазотемия. Функциональные исследования свидетельствуют о том, что наряду с падением клубочковой фильтрации имеются нарушения функций канальцевого отдела нефрона и снижение эффективного почечного плазмотока. Мочевой синдром, наблюдающийся при всех вариантах, включает протеинурию, выраженность которой соответствует клинической форме нефрита, а также гемат- и лейкоцитурию. Патология мочевого осадка неспецифична. При морфологическом исследовании обнаруживаются как специфические признаки волчаночного нефрита (утолщение базальных мембран - "проволочные петли", ядерная патология в виде гематоксилиновых телец и кариорексиса, фибриноидные изменения, гиалиновые тромбы в просветах капилляров клубочков), так и изменения по типу мембранозного или мезангиального гломерулонефрита. Исследование нефробиоптатов методами гистохимии и электронной микроскопии помогает распознать моносиндромные варианты СКВ, протекающие как изолированный почечный процесс (нефритическая "маска" СКВ). Течение волчаночного нефрита у детей и подростков обычно хроническое с периодами обострений и склонностью к

прогрессированию, вплоть до развития почечной недостаточности. Примерно у 10% больных отмечается быстро прогрессирующее течение нефрита с летальным исходом от уремии в короткий срок. У 1/3 больных нефрит имеет течение, осложненное эклампсией или острой почечной недостаточностью. Развитие вторично сморщенной почки с явлениями азотемической уремии наблюдается редко, так как летальный исход наступает на более ранних этапах. В последние годы при своевременно начатом и интенсивно проводимом лечении все чаще удается снизить активность нефрита, придать ему характер хронического процесса с длительными периодами минимальной активности (латентное течение) или полной клинико-лабораторной ремиссии. Вовлечение в патологический процесс нервной системы диагностируется более чем у половины детей с СКВ; органическое поражение ЦНС называется нейролюпусом. При этом в коре и в подкорковой области развиваются рассеянные очажки размягчения вещества мозга, обусловленные тромбоваскулитом мелких сосудов. При этом нередко больные жалуются на головную боль, чувство тяжести в голове, головокружения, нарушения сна. Изолированное поражение периферических нервов дает болевой синдром и парестезии. При объективном обследовании выявляется разнообразная очаговая или рассеянная неврологическая симптоматика в виде полиневрита, радикулита, миелорадикулоневрита, миелита, энцефалита, энцефаломиелорадикулоневрита и т. д. При тяжелом диффузном поражении нервной системы с развитием геморагии, острого отека мозга или серозного лептоменингита наблюдаются энцефалитический или менингоэнцефалитический синдром, нарушения психики, развиваются парезы и параличи, афазия, амнезия, могут быть потеря сознания, коматозное или сопорозное состояние с серьезной угрозой для жизни. Проявлением волчаночного цереброваскулита может быть эпилепсия или хорея. В результате органического поражения ЦНС у больных могут развиваться тяжелые трофические нарушения кожи, подкожной клетчатки, обычно расположенные симметрично, склонные к быстрому прогрессированию и формированию обширных и глубоких некрозов, трудно поддающихся лечению. Присоединение вторичной инфекции легко приводит к развитию сепсиса. Необходимо подчеркнуть, что нейролюпус наряду с волчаночным нефритом представляет собой один из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных синдромов СКВ, торпидный к кортикостероидным препаратам.

Диагноз СКВ ставят на основании совокупности имеющихся у больного клинических, инструментальных, лабораторных и морфологических признаков, что требует проведения комплексного обследования.

Лабораторная диагностика. Клинический анализ крови. Для активного периода СКВ характерно увеличение СОЭ, развитие лейкопении с лимфопенией, реже обнаруживают гемолитическую анемию с положительной реакцией Кумбса. Гипохромная анемия может быть следствием хронического воспалительного процесса и интоксикации, скрытых кровотечений и др.

Тромбоцитопению (чаще умеренную) обычно диагностируют у пациентов со вторичным АФС. В отдельных случаях развивается аутоиммунная тромбоцитопения, обусловленная появлением АТ к тромбоцитам. Общий анализ мочи. Выявляют протеинурию, гематурию, лейкоцитурию, цилиндрурию различных степеней выраженности, коррелирующих с типом и активностью волчаночного нефрита. Биохимический анализ крови. Изменения биохимических показателей неспецифичны, их исследование проводят для оценки функций различных органов и систем. Повышение уровня С-реактивного белка для СКВ не характерно, его обычно отмечают при присоединении вторичной инфекции. Иммунологические исследования. АНФ (антинуклеарные АТ) — гетерогенная группа АТ, реагирующих с различными компонентами ядра. Чувствительность этого теста очень значительна (95% больных СКВ), но специфичность невелика (нередко его определяют у больных с другими ревматическими и неревматическими заболеваниями). АГ к двуспиральной ДНК регистрируют у 20-70% больных СКВ. Высокоспецифичны для СКВ, их уровень обычно коррелирует с активностью заболевания, особенно при наличии волчаночного нефрита. АТ к гистонам более характерны для лекарственного волчаночноподобного синдрома, при СКВ ассоциированы с развитием артрита. АГ к Sm-антигену высокоспецифичны для СКВ, однако их определяют лишь у 20-30% больных. Регистрируемые низкие титры АГ к малым ядерным рибонуклеопротеидам при СКВ обычно ассоциированы с синдромом Рейно и лейкопенией; их высокие титры обнаруживают у больных смешанным заболеванием соединительной ткани. АТ к SS-A/Ro- антигену, SS-B/La-антигену менее характерны для СКВ, ассоциированы с лимфопенией, тромбоцитопенией, фотодерматитом и лёгочным фиброзом. Их обнаруживают у 60-80% больных с синдромом Шегрена, эти антигены также характерны для подострой кожной и лекарственной волчанки. АТ к кардиолипину (АКЛ), АТ к α -гликопротеину-1, волчаночный антикоагулянт определяют в среднем у 60% детей с СКВ. Это маркеры вторичного АФС. Ревматоидный фактор (аутоантитела класса IgM, реагирующие с Fc-фрагментом IgG) нередко отмечают у детей с СКВ, имеющих выраженный суставной синдром. LE-клетки — полиморфноядерные нейтрофилы (реже эозинофилы или базофилы) с фагоцитированным ядром клетки или отдельными его фрагментами, образуются при наличии антител к комплексу «ДНК-гистон». Эти клетки обнаруживают в среднем у 70% детей с СКВ. Снижение общей гемолитической активности комплемента (CH_{50}) и его компонентов (C_3 , C_4) обычно коррелирует с активностью волчаночного нефрита и в отдельных случаях может быть следствием генетически детерминированного дефицита. Инструментальные методы. Опорно-двигательный аппарат: рентгенография костей и суставов, УЗИ суставов и мягких тканей, МРТ (при наличии показаний), денситометрия. Дыхательная система: рентгенография органов грудной клетки (не реже одного раза в год), КТ органов грудной клетки (при наличии показаний), ЭхоКГ (для выявления

лёгочной гипертензии). Сердечно-сосудистая система: ЭКГ, ЭхоКГ, мониторинг ЭКГ по Холтеру (при наличии показаний). ЖКТ: УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, КТ и МРТ (при наличии показаний). Нервная система: при наличии показаний — электроэнцефалография, КТ, МРТ.

У большинства детей (>80%) обычно уже в течение нескольких недель (реже месяцев) с момента появления первых симптомов формируется полисиндромная клиническая картина с признаками поражения различных органов и систем. При наличии у больного волчаночной «бабочки» диагноз обычно устанавливают в ранние сроки с момента начала заболевания. Трудности диагностики СКВ возникают при отсутствии у ребёнка характерных эритематозных высыпаний. Дифференциальную диагностику в таких случаях необходимо проводить с заболеваниями, имеющими полисиндромную клиническую картину:

- ревматическими системными формами юношеского ревматоидного артрита, юношеским дерматомиозитом, острой ревматической лихорадкой, болезнью Шенлейна-Геноха, первичным АФС, узелковым полиартериитом, микроскопическим полиартериитом и др;
- гематологическими заболеваниями: гемолитической анемией, ИТП;
- лимфопролиферативными заболеваниями: лимфогранулематозом, лимфомой;
- инфекционными болезнями: боррелиозом (болезнью Лайма), гепатитами В и С с внепечёночными проявлениями, туберкулёзом, сифилисом, иерсиниозом, ВИЧ-инфекцией и др;
- воспалительными заболеваниями кишечника: неспецифическим язвенным колитом с системными проявлениями, болезнью Крона;
- болезнями почек: гломерулонефритом и др.;
- инфекционным эндокардитом;
- лекарственной волчанкой и паранеопластическим волчаночноподобным синдромом.

СКВ — хроническое заболевание, при котором полного и окончательного излечения добиться невозможно. Цели лечения состоят в подавлении активности патологического процесса, сохранении и восстановлении функциональных возможностей поражённых органов и систем, индукции и поддержании клинико-лабораторной ремиссии, предупреждении рецидивов для достижения значительной продолжительности жизни больных и обеспечения достаточно высокого её качества.

Немедикаментозное лечение. Необходимо обеспечить больному щадящий режим. Контролировать массу тела. В целях предотвращения остеопороза рекомендуют запретить подросткам курение, советовать включать в рацион продукты с высоким содержанием кальция и витамина D. В период ремиссии следует проводить занятия лечебной физкультурой.

Медикаментозное лечение. Лечение при СКВ основано на патогенетических принципах, оно направлено на подавление синтеза аутоантител, снижение активности иммунного воспаления, коррекцию гемостаза. Тактику лечения определяют для каждого ребёнка индивидуально с учётом его конституциональных особенностей, клинических симптомов и активности СКВ, эффективности ранее проводимого лечения и его переносимости больным, а также других параметров. Лечение СКВ проводят длительно и непрерывно, необходимо своевременно чередовать интенсивную и поддерживающую иммуносупрессивную терапию с учётом фазы заболевания, осуществлять постоянный контроль её эффективности и безопасности.

Лечение глюкокортикоидами ГК — препараты первого ряда в лечении СКВ, они оказывают противовоспалительное, иммуномодулирующее и антидеструктивное действие. Принципы системного лечения глюкокортикоидами:

- использование ГК короткого действия (преднизолон или метилпреднизолон);
- ежедневный приём ГК внутрь (альтернирующая терапия ГК — приём препаратов через день при СКВ — малоэффективна, сопряжена с высоким риском развития рецидивов, её плохо переносят большинство больных);
- приём ГК преимущественно в утренние часы (первую половину дня) с учётом физиологического ритма их выделения. Дозу ГК определяют в зависимости от тяжести состояния, активности и ведущих клинических симптомов болезни с учётом индивидуальных особенностей ребёнка. Доза преднизолон составляет;
- при высокой и кризовой активности СКВ 1-1,5 мг/кг в сут (но не более 70-80 мг/сут);
- при умеренной активности СКВ 0,7-1,0 мг/кг в сут;
- при низкой активности СКВ 0,3-0,5 мг/кг в сут.

Лечение максимальной подавляющей дозой ГК проводят обычно в течение 4-8 недель до достижения клинического эффекта и снижения активности патологического процесса с последующим уменьшением дозы препарата до индивидуально подобранной поддерживающей ($>0,2-0,3$ мг/кг в сут) к 6-12 месяцам от начала лечения. Дозу ГК уменьшают постепенно, замедляя темп её снижения по мере уменьшения дозы (принцип снижения суточной дозы препарата на 5-10% каждые 7,10,14, 30 дней) в зависимости от быстроты развития терапевтического эффекта, реакции больного на предыдущее снижение дозы и выраженности побочного действия ГК. Рекомендуют длительный приём поддерживающей дозы ГК, способствующий сохранению ремиссии (нарушение режима приёма ГК или их быстрая отмена могут привести к обострению заболевания или развитию синдрома отмены). Полная отмена ГК возможна только при многолетней клинико-лабораторной

ремиссии и условия сохранности функциональных возможностей надпочечников.

Пульс-терапия ГК предполагает внутривенное введение сверхвысоких доз метилпреднизолона (10-30 мг/кг в сутки, но не более 1000 мг/сут; доза для взрослых больных обычно составляет 500-1000 мг/сут) в течение 3 дней. Пульс-терапия обуславливает более быструю положительную динамику состояния больного по сравнению с приёмом внутрь ГК, в некоторых случаях позволяет добиться положительного эффекта при лечении больных, резистентных к пероральным ГК, быстрее начать снижение дозы (стероидосберегающий эффект), что позволяет уменьшить выраженность побочных реакций. Пульс-терапия ГК показана при купировании кризовых состояний и лечении тяжёлых форм СКВ при высокоактивном нефрите, тяжёлом поражении ЦНС, активном васкулите, экссудативном плеврите и перикардите, тромбоцитопении, гемолитической анемии и др. Противопоказаниями для проведения пульс-терапии ГК могут быть: неконтролируемая АГ, уремия, сердечная недостаточность, острый психоз. Для адекватного контроля над течением СКВ и обеспечения высокого качества жизни больных во многих случаях необходимо включать в терапевтические схемы цитотоксические средства (ЦС), обладающие иммуносупрессивной активностью. Показания для применения ЦС: высокоактивный нефрит, тяжёлое поражение ЦНС, резистентность к предшествующей терапии ГК, необходимость усиления иммуносупрессивной терапии при выраженных побочных эффектах ГК, реализация стероидсберегающего эффекта, поддержание более стойкой ремиссии. В зависимости от тяжести заболевания и специфики органного поражения следует использовать один из следующих ЦС: циклофосфамид, азатиоприн, циклоспорин, микофенолата мофетил и метотрексат.

Циклофосфамид - препарат выбора среди ЦС, в первую очередь для лечения активного волчаночного нефрита. По данным метаобзора, преимущества комбинированной терапии ГК и циклофосфамидом диффузного пролиферативного волчаночного нефрита (IV класс в классификации ВОЗ) по сравнению с монотерапией ГК состоят в сохранении функций почек, уменьшении риска удвоения сывороточного креатинина, повышении почечной и общей выживаемости, снижении летальности и риска развития рецидивов. Терапия ГК в сочетании с циклофосфамидом по сравнению с монотерапией ГК имеет преимущества по воздействию на протеинурию, гипоальбуминемию и частоту развития рецидивов и при мембранозном волчаночном нефрите (V класс в классификации ВОЗ). Комбинация ГК с циклофосфамидом, способствуя поддержанию более стойкой и длительной ремиссии, позволяет максимально снизить дозу ГК, принимаемых перорально (стероидсберегающий эффект). В клинической практике используют 2 различных режима введения циклофосфамида:

- ежедневный приём внутрь в дозе 1,0-2,5 мг/кг в сут в целях снижения числа лейкоцитов в периферической крови до $3,5-4,0 \times 10^9/\text{л}$ ($>3,0 \times 10^9/\text{л}$) в течение нескольких месяцев;
- пульс-терапию — периодическое внутривенное введение сверхвысоких доз препарата. Распространена схема введения циклофосфамида 1 раз в месяц в дозах 0,5 (0,75-1,0) г/м² с учётом переносимости на протяжении 6 месяцев с последующим введением препарата 1 раз в 3 месяцев на протяжении 2 лет. Принципы пульс-терапии циклофосфамидом;
- выбор дозы циклофосфамида следует осуществлять в соответствии с величиной клубочковой фильтрации (при её падении ниже 30 мл/мин доза препарата должна быть уменьшена);
- следует контролировать количество лейкоцитов в крови на 10-14-й день после введения препарата (при снижении уровня лейкоцитов $<4,0 \times 10^9/\text{л}$ необходимо уменьшить следующую дозу на 25%);
- необходимо увеличение интервала между ведением циклофосфамида при развитии инфекционных осложнений.

Интермиттирующая пульс-терапия циклофосфамидом в сочетании с ГК признана стандартом лечения пролиферативного волчаночного нефрита (III, IV классы в классификации ВОЗ), однако терапевтические схемы могут варьировать. При тяжёлых формах нефрита после индукционной пульс-терапии циклофосфамидом в течение 6 месяцев рекомендуют перейти сначала на введение препарата 1 раз в 2 месяца в течение следующих 6 месяцев и лишь затем вводить препарат 1 раз в квартал. Для поддержания ремиссии некоторые специалисты предлагают продолжать введение циклофосфамида 1 раз в квартал на протяжении 30 месяцев. Для детей предложена менее агрессивная схема пульс-терапии циклофосфамидом в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 недели до получения очевидного эффекта с последующим переходом на введение препарата 1 раз в квартал.

Схемы лечения активного волчаночного нефрита:

- Фаза индукции ремиссии. Пульс-терапия метилпреднизолоном, ГК внутрь в дозе 0,5 мг/кг в сут + пульс-терапия циклофосфамидом (7 в/в введений) 1 раз в месяц в течение 6 месяцев в дозе 0,5-1 г/м² (возможна комбинация с пульс-терапией метилпреднизолоном), При наличии показаний можно продлить ежемесячное введение циклофосфамида до 9-12 месяцев. ГК внутрь в снижаемой дозе + пульс-терапия циклофосфамидом в дозе 0,5-1,0 г/м² раз в 3 месяца до 24 месяцев.
- Фаза поддержания ремиссии. Пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 750 мг/сут в течение 3 дней, ГК внутрь 0,5 мг/кг в сутки (1 мг/кг в сут) 4 недели + пульс-терапия циклофосфамидом (6 в/в введений), 1 раз в месяц в течение 6 месяцев в дозе 0,5 г/м³ (затем 0,75 и 1.0 г/кг с учётом переносимости препарата, но не более 1,5 г на введение). ГК внутрь (снижение дозы на 2,5 мг/сут каждые 2 недели до поддерживающей) + пульс-терапия циклофосфамидом (2 введения 1 раз в квартал), затем

азатиоприн через 2 недели после циклофосфамида в стартовой дозе 2 мг/кг в сутки (снижение до 1 мг/кг в сут с учётом переносимости препарата). Пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 750 мг/сут в течение 3 дней, ГК внутрь в дозе 0,5 мг/кг в сутки (1 мг/кг в сутки) 4 недели + пульс-терапия циклофосфамидом (6 введений по 500 мг каждые 2 недели — суммарная доза циклофосфамида 3,0 г), ГК внутрь (снижение дозы на 2,5 мг/сут каждые 2 недели до поддерживающей) + азатиоприн через 2 недели после циклофосфамида в стартовой дозе 2 мг/кг в сутки (снижение до 1 мг/кг в сут с учетом переносимости препарата) Пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 750 мг/сут в течение 3 дней, ГК внутрь в дозе 0,5-1,0 мг/кг в сут + пульс-терапия циклофосфамидом (6 в/в введений) раз в мес в течение 6 мес в дозе 0,5-1,0 г/м² (но не более 1,5 г на введение). ГК внутрь в снижаемой дозе + микофенолата мофетил внутрь в дозе 0,5-3,0 г/сут. Пульс-терапия метилпреднизолоном, затем ГК внутрь + циклофосфамидом в дозе 2 мг/кг в сут на протяжении 3 мес ГК внутрь + азатиоприн в течение 21 мес.

Азатиоприн менее эффективен, чем циклофосфамид, при лечении пролиферативного волчаночного нефрита. Препарат используют для поддержания индуцированной циклофосфамидом или другими ЦС ремиссии волчаночного нефрита, используют для лечения стероидзависимых и стероид резистентных больных с менее тяжёлыми вариантами СКВ, в том числе с тромбоцитопенией, выраженным и распространённым кожным синдромом, что способствует снижению активности процесса, уменьшению числа рецидивов заболевания и позволяет уменьшить потребность больных в ГК (стероидсберегающий эффект). Терапевтическая доза азатиоприна составляет 1,0-3,0 мг/кг в сутки (число лейкоцитов в крови не должно быть ниже $5,0 \times 10^9/\text{л}$). Эффект лечения развивается медленно и отчётливо выражен через 5-12 месяцев. Циклоспорин в сочетании с ГК существенно уменьшает уровень протеинурии, но потенциально нефротоксичен, что ограничивает возможность его применения у больных с нарушением функций почек. Показанием к назначению циклоспорина считают наличие стероидрезистентного или рецидивирующего стероидзависимого НС, обусловленного мембранозным волчаночным нефритом (V класс). Микофенолата мофетил может быть использован для индукции ремиссии волчаночного нефрита, резистентного к циклофосфамиду, его назначают при невозможности проводить лечение циклофосфамидом в связи с развитием побочных эффектов или нежеланием пациента. Микофенолата мофетил можно использовать для купирования экстраренальных симптомов СКВ при резистентности к другим цитотоксическим средствам. Микофенолата мофетил рекомендуют применять и для поддержания ремиссии, индуцированной циклофосфамидом. Терапевтическая доза микофенолата мофетила для взрослых составляет 2-3 г/сут, её вводят внутрь в 2 приёма. Детям рекомендованы дозы микофенолата

мофетила из расчёта 600 мг/м² 2 раза в сутки. Плазмаферез в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном и циклофосфамидом («синхронная» терапия) — один из наиболее интенсивных методов лечения, используемый для лечения наиболее тяжёлых пациентов с СКВ. Показания к «синхронной» терапии: СКВ высокой или кризовой активности, сопровождающаяся выраженной эндогенной интоксикацией; высокоактивный нефрит с почечной недостаточностью (в особенности быстро прогрессирующий волчаночный нефрит); тяжёлое поражение ЦНС; отсутствие эффекта комбинированной пульс-терапии ГК и ЦС; криоглобулинемия; наличие АФС, резистентного к стандартной терапии. Метотрексат рекомендуют использовать в лечении нетяжёлых «непочечных» вариантов СКВ с резистентными кожным и суставно-мышечным синдромами для более быстрого достижения ремиссии и снижении дозы ГК.

Наряду с базисной иммуносупрессивной терапией в лечении СКВ по показаниям используют прямые и непрямые антикоагулянты, антиагреганты, гипотензивные ЛС, диуретики, антибиотики, ЛС для профилактики и лечения остеопороза и другие симптоматические ЛС.

При раннем установлении диагноза и длительном лечении показатели 5-летней выживаемости больных СКВ достигают 95-100%, 10-летней — более 80%. Прогностически неблагоприятными факторами считают: мужской пол, начало заболевания в возрасте до 20 лет, нефрит в дебюте заболевания, диффузный пролиферативный нефрит (IV класс), снижение клиренса креатинина, выявление фибриноидного некроза, интерстициальный фиброз, атрофии канальцев в биоптатах, артериальную гипертензию, высокие титры АТ к ДНК и низкий СЗ, присоединение инфекции, поражение ЦНС, значительное повышение индекса органного поражения (ACR damage score index) с 1-го по 3-й годы болезни, наличие волчаночного антикоагулянта и криоглобулинемии, тромбоз.

Литература

1. *Анікін І.О., Снісарь В.І.* Визначення показань до лікування відкритої артеріальної протоки у недоношених з критичною вагою, Запорозький медичний журнал, 2012. - №3 (72). – С. 36-39
2. *Антонова И.В.* Роль экзогенных факторов в формировании врожденных пороков развития (обзор) / И.В.Антонова, Е.В.Богачева, Ю.Ю.Китаева //Экология человека.— 2010.— №6.— С. 30-35.
3. *Баранова А.А., Баженовой Л.К.* Детская ревматология: Руководство для врачей — М.: Медицина, 2002. — 336 с.
4. *Бойко Я.С., Омельченко Л.І., Чернишов В.П.* – Прогнозування ризику формування рефрактерного періоду ювенильного ревматоїдного артриту// Український ревматологічний журнал, 2014, №58. Режим удаленного доступа: <http://www.rheumatology.Kiev.ua/article/7463/>.
5. *Бокерия Е. Л.* Нарушения ритма сердца у новорожденных детей при гипоксически-ишемической энцефалопатии / Е.Л.Бокерия// Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2010.- с. 19-21.
6. *Болдырев А.А.* Гомоцистеиновая кислота вызывает окислительный стресс лимфоцитов, усиливая токсический эффект NMDA. // Бюлл.экспер. биол. и мед.- 2005.140. №7. с. 39-42
7. *Болезни сердца и сосудов.* Руководство Европейского общества кардиологов / под ред. А. Джона Кэмма, Томаса Ф. Люшера, Патрика В. Серруиса; пер. с англ. под ред. Е. В. Шляхто. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 2294 с.
8. *Верновський Г., Рубенстайн С.Д.* Дослідження в перинатології. Серцево-судинні захворювання у новонароджених. Під ред.; пер. з англ. – К.: «Молодь», 2004. – 312 с.
9. *Володин Н.Н., Байбарина Е.Н.* Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком. Под редакцией: академика РАМН Москва, 2010. – 29 с.
10. *Волосовець О.П.* Діагностика та моніторинг вроджених вад серця у новонароджених: навчальний посібник/ О.П. Волосовець, Г.С. Сенаторова, М.О. Гончарь, А.Д. Бойченко. – Х., 2013. – 108 с.
11. *Волосовець О.П., Сенаторова Г.С., Гончарь М.О., Бойченко А.Д.* Діагностика та моніторинг вроджених вад серця у новонароджених. // Навч. посібник. Рекомен. МОН України як навчальний посібник для студентів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації. – Харків, 2013. - 108 с.
12. *Галаган В.О.* Медико-генетичне консультування в системі генетичного моніторингу населення: Автореф. дис...д-ра мед. наук. – Київ, 2004. – 42 с.
13. *Галаган В.О., Щербак Ю.О., Радзихівська О.В., Циганкова М.А.* Структура вродженої патології у новонароджених м. Києва / [зб. наук. праць “Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики “/Наук. ред. Германов В.Т. та ін.]. – Київ – Луганськ, 2007. – Випуск 14. – С. 221-224.
14. *Германов В.Т.* Генетический мониторинг врожденной и наследственной патологии /В.Т. Германов, О.Н. Андрущенко, В.В. Анцупова. – Луганськ: Видавець ТОВ “НФВ” “СТЕК”, 2004. – 312 с
15. *Гойда Н.Г.* Профілактика спадкової та вродженої патології – шлях зниження перинатальної та дитячої смертності / Н.Г.Гойда // III з'їзд медичних генетиків України. – Львів, 2002. – С. 13-15.
16. *Гречанина Е. Я.* Аутизм. Генетические и эпигенетические проблемы// НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ МОЗ УКРАЇНИ | № 2 (3) 2013 –С.29-36

17. *Гречанина Е. Я.* Метионин – незаменимая аминокислота / Е. Я. Гречанина // Клінічна генетика і перинатальна діагностика. – 2013. – № 1. – С. 19-35.
18. *Дегтярева А.В.* «Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у новорожденных и детей раннего возраста» автореферат на соискание научной степени доктора медицинских наук. Москва 2010год .40с.
19. *Доронин А.В.* Лечение тахикардий сердца методом катетерной деструкции / А.В. Доронин: монография. – Киев. – 2008. – 96 с.
20. *Доронин О. В.* Тактика ведення дітей з порушеннями ритму серця/. - Киев - 2010.-20с
21. *Дядык А.И., Багрий А.Э.* Системная красная волчанка. — Донецк: КП «Регион», 2003. — 464 с.
22. *Елисеев Ю.Ю.* Детские болезни. Полный справочник. Под ред. М.: 2008.- 672 с.
23. *Єфремов С.О.* Открытый артериальный проток у недоношенных детей: тактика ведения и показания к хирургическому лечению. – Автореф. дисс. на соискание уч. степени к.мед.н., Москва, 2010. – 25 с.
24. *Закиров И.И., Сафина А.И.* Врожденные пороки трахеобронхиального дерева у детей //Вестник современной клинической медицины. Том 7, вып. 6 – 2014. – с. 77-81
25. *Казимирко В.К., Мальцев В.И.* Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека. //Здоров'я України. 2004. №6. с.5-9. 20
26. *Калашикова Л.А., Насонов Е.Л., Стоянович Л.З.,* и соавт. Синдром Снеддона и первичный антифосфолипидный синдром. Терапевт.архив. - 1993. - 3. - С. 64.
27. *Калинина Н.М.* - Фенотипы ювенильного идиопатического артрита [Электронный ресурс]//Лечащий врач, 2014, №8. Режим удаленного доступа: <http://www.lvrach.ru/2014/08/15436029/>
28. *Карташева В.И.* Волчаночный нефрит у детей. — М.: Медицина, 1999. — 192 с.
29. *Клінічні протоколи надання медичної допомоги (Педіатрія):* Нормативне виробничо-практичне видання. – К.:МНІАЦ медичної статистики; МВЦ «Медінформ», 2005. – 320С.
30. *Косарев В.В., Бабанов С.А.* Справочник врача-пульмонолога /Ростов н/Д. Изд-во Феникс, 2011. – 448с.
31. *Котлукова Н.П.* Фетальные и неонатальные нарушения ритма и проводимости/ Н.П.Котлукова, О.М.Хузина, В.Б.Немировский, Е.А.Матюнин // Педиатрия. – 2007. – Т. 86. - № 2. – С.5-12.
32. *Кривомаз Т.* Actinomyces israelii– бактерия загадочная и непредсказуемая / Т.Кривомаз // Фармацевт практика - 2015 . - №6. – С.26.
33. *Кручина Т. К., Егоров Д. Ф.* Суправентрикулярные тахикардии у детей: клиника, диагностика, методы лечения / - Спб.: «Человек» , 2011.-356 с.
34. *Крючко Д.С., Антонов А.Г., Ленюшкина А.А., Ионов О.В., Балашова Е.Н.* Современные представления об открытом артериальном протоке у новорожденных. – Педиатрия. – 2011. - Том 90. - № 1.- С. 130-136.
35. *Кушаковский М. С.* Метаболические болезни сердца. СПб: Фолиант, 2000: 128.
36. *Леонтьева И. В.* Лекции по детской кардиологии. М.: Медпрактика-М, 2005. С. 535.
37. *М.В. Костюченко* Рентгенодиагностика хронических заболеваний легких у детей// Журнал «Трудный пациент», №9-2008
38. *Макаров Л.М.* ЭКГ в педиатрии/ Л.М.Макаров. - М. – «Медпрактика». – 2002.- 282С.
39. *Насонов Е.Л.* Антифосфолипидный синдром: клиническая и иммунологическая характеристика. Клиническая медицина. - 1989. - 1. - С. 5-13.
40. *Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П., Алекберова З.С.* Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме. Москва-Ярославль. - 1995. - С. 162.

41. Насонов Е.Л., Карпов Ю.А., Алекберова З.С., и соавт. Антифосфолипидный синдром: кардиологические аспекты. *Терапевт.архив.* - 1993. - 11. - С. 80.
42. Научная библиотека диссертаций и авторефератов disser Cat <http://www.dissercat.com/content/prenatalnaya-diagnostika-kardiomiopatii-i-endokardialnogo-fibroelastoza#ixzz2zXYL6IPY>
43. Павлишин Г.А., Ковальчук Т.А. - Клиническая характеристика суставного синдрома у детей с ревматоидным и реактивным артритами. // *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*, 2012, 39"44.
44. *Педиатрия*. Национальное руководство <http://www.sifxpert.net/>
45. *Перинатальная кардиология*. Руководство для педиатров, акушеров, неонатологов. / А. С. Шарыкин. - М.: «Волшебный фонарь», 2007.-264 с.
46. Прахов А.В. Неонатальная кардиология.- Нижний Новгород: НижГМА, 2008. – 388 с.
47. Ризничук М.О. Поширеність уроджених вад розвитку в дітей Чернівецької області /М.О.Ризничук, В.П. Пішак// Клінічна та експериментальна патологія.— 2011.— Т.10, №1 (35).— С. 140-143.
48. Рооз Р. Неонатология. Практические рекомендации: пер.с нем./ Р.Рооз, О. Генцель-Боровичени, Г.Прокитте. –М.: Медлит.,2011.- 527с.
49. Самсыгина Г.А., Щербакова М.Ю. Кардиология и ревматология детского возраста. — М., 2004. — 744 с.
50. Сафина А.И. Нарушение ритма сердца, период новорожденности/ А.И.Сафина, И.Я. Лутфуллина, Э.А. Гайнуллина // *Педиатрия*.-2010.- №6.- с.18-22.
51. Соболева Е.В. Гомоцистеинемия как мишень терапевтического воздействия у больных ишемической болезнью сердца. // *Consilium medicum*. 2007. т.2. №2. с. 44-48. 39
52. Соболева М.К., Ярыгина Е.С., Соболева Е.Г., Петухова З.Н. и др/ Особенности люпус-нефрита у детей // *Педиатрия*. — 2003. — № 3. — С. 28-34.
53. Хузина О.М. Нарушения сердечного ритма и проводимости у плодов в системе мать - плацента - плод и у новорожденных: автореф. дис. на соиск. научн. степени к. мед.наук: спец.14.00.09 – педиатрия/ Хузина О.М./-Москва, 2005.-С.108.
54. Царегородцев А.Д., Белозеров Ю.М., Брегель Л.В. Кардиология детского возраста – М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2014. – 784с.
55. Школьников М. А., Егоров Д. Ф. Диагностика и лечение нарушений ритма и проводимости сердца у детей: Учебное пособие. / под. ред.. - Спб.: «Человек», 2012.- 432 с.
56. 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features// *Arthritis Care & Research*, 2011, v63(4), 465-482.
57. 23-е издание фармакологического справочника *NEOFAX*, 2010г.
58. Alatzoglou K.S. The role of SOX proteins in normal pituitary development / K.S. Alatzoglou, D. Kelberman, M.T. Dattani // *J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 200. – P. 245–258.
59. Arun Sasi, Ashok Deorari. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. – *Indian Pediatrics* . - 2011. – V. 48. – P. 301-308.
60. Barros A., Sousa PR., Nascimento R. Perinatal atrial flutter: different therapeutic outcomes in two case reports. [Case Reports]*Rev Port Cardiol* , 2010; 29(10):1575-80.
61. Carden KA, Boiselle PM, Waltz DA, Ernst A. Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults: an in-depth review.// *Chest*. Mar. –127(3) – 2005.– pp. 984-1005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15764786>.
62. Carvalho L.R. A homozygous mutation in HESX1 is associated with evolving hypopituitarism due to impaired repressor-corepressor interaction / L.R. Carvalho, K.S. Woods, B.B. Mendonca et al. // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 1192–1201.

63. Chiesa A, Prieto L, Mendez V, Papendieck P, Calcagno Mde L, Gruñeiro-Papendieck L. //Prevalence and Etiology of Congenital Hypothyroidism Detected through an Argentine Neonatal Screening Program (1997-2010)/ *HormRes Paediatr.* - 2013. – Vol. 80 (3). – P. 185-192.
64. Colan S. D., Lipshultz S. E., Lowe A. M. et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children. Findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry // *Circulation.* 2007; 13: 115 (6): 773–781.
65. Conen D., Tedrow UB., Albert CM. Birth weight is a significant risk factor for incident atrial fibrillation. [Randomized Controlled Trial] *Circulation*, 2010 Aug 24; 122(8):764-70.
66. Conley M. - X-linked agammaglobulinemia// NCBI, 2011. Режим удаленного доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1453/>
67. Cox G. F. Diagnostic Approaches to Pediatric Cardiomyopathy of Metabolic Genetic Etiologies and Their Relation to Therapy // *Prog Pediatr Cardiol.* 2007; 24 (1): 15–25.
68. Cox G. F., Sleeper L. A., Lowe A. M. et al. Factors associated with establishing a causal diagnosis for children with cardiomyopathy // *Pediatrics.* 2006; 118: 1519–1531.
69. Dattani M.T. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse / M.T. Dattani, J.P. Martinez-Barbera, P.Q. Thomas et al. // *Nat. Genet.* – 1998. – Vol. 19. – P. 125–133.
70. De Morsier G. Étude sur les dysraphies, crâniocéphaliques. Agénésie du septum pallidum avec malformation du tractus optique. La dysplasie septo-optique / G. de Morsier // *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie, Zurich/* - 1956/ - Vol. 77/ - P. 267-292.
71. Drago F., Silvetti MS., Di Ciommo V. Paroxysmal reciprocating supraventricular tachycardia in infants: electrophysiologically guided medical treatment and long-term evolution of the re-entry circuit. [Clinical Trial] *Europace*, 2008; 10(5):629-35.
72. Fabris L., Cadamuro M., Guido M., Spirli C., Fiorotto R., Colledan M., Torre G., Alberti D., Sonzogni A., Okolicsanyi L., Strazzabosco M. Analysis of Liver Repair Mechanisms in Alagille Syndrome and Biliary Atresia Reveals a Role for Notch Signaling. *Am J Pathol.* 2007; 171 (2): 641–653.
73. Garcia M.L. Systemic and ocular findings in 100 patients with optic nerve hypoplasia / M.L. Garcia, E.B. Ty, M. Taban et al. // *J. Child. Neurol.* – 2006. – Vol. 21. – P. 949–956.
74. Haddad N.G. Hypopituitarism and neurodevelopmental abnormalities in relation to central nervous system structural defects in children with optic nerve hypoplasia / N.G. Haddad, E.A. Eugster // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 18. – P. 853–858.
75. Hagstrom S.A. SOX2 mutation causes anophthalmia, hearing loss, and brain anomalies / S.A. Hagstrom, G.J.T. Pauer, J.Reid et al. // *Am. J. Med. Genet.* -2005. – Vol. 138 A. – P. 95 – 98.
76. Hellstrom A. Children with septo-optic dysplasia – how to improve and sharpen the diagnosis / A. Hellstrom, M. Aronsson, C. Axelson et al. // *Horm. Res.* – 2000. – Vol. 53 (Suppl. 1). – P. 19–25.
77. Hoffmann G. F. *Vademecum metabolicum: diagnosis and treatment of inborn errors of metabolism* / G. F. Hoffmann, J. Zschocke. — 3rd ed. — Stuttgart : Schattauer Verlag, 2011 — 184 c/ <http://www.medmoon.ru/>
78. *Info-radiologie.ch.* Атлас «Сканирование мозга» [электронный ресурс]: 2005 – 2011. Режим доступа до ресурсу: <http://www.info-radiologie.ch>
79. Joseph W Kaempf. Permissive to laceration of the patent ductus arteriosus may increase the risk of Chronic Lung Disease. / Joseph W Kaempf, Robert Huston, Ying Xing Wu, Andrew J Kaempf, Lian Wang, Gary Grunkemeier, Rebecca Mischel, Howard Cohen, Bret Freitag. // *Research and Reports in Neonatology.* – Vol. 2013:3.- P. 5-10.

80. Kamath B., Munos P., Bab N., Baker A. et al. A longitudinal Study to Identify laboratory predictors of liver disease outcome in Alagille syndrome. *J PediatrGastroenterolNutr.* 2010; 50 (5): 526–530. 5.
81. Kandaswamy C, Bird G, Gill N, Math E, Vempilly JJ. Severe tracheomalacia in the ICU: identification of diagnostic criteria and risk factor analysis from a case control study// *Respir Care.* – 58(2) – 2013.– pp. 340–347. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.01866>
82. Kareva L., MironskaK.,StavricK. - Joint disease in children with x-linked agammaglobulinemia// *J. IMAB, Ann. Proc. (Scientific Papers),* 2013, v19,3-9.
83. Kumar m. et al. - Bruton’s X-linked agammaglobulinemia presenting as chronic monoarticular arthritis// *J. Nepal Paediatric Society,* 2012, v32(3). Режим удаленного доступа: <http://www.nepjol.info/index.php/JNPS/article/view/6183>
84. Lee EY, Litmanovich D, Boiselle PM. Multidetector CT evaluation of tracheobronchomalacia.//*Radiol Clin N Am.* – 47(2) – 2009.– pp. 261–269. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcl.2008.11.007>
85. Levin MD., Stephens P., Rhodes LA. Ventricular tachycardia in infants with structurally normal heart: a benign disorder.[*Journal Article*]*Cardiol Young,* 2010; 20(6):641-647.
86. Li Zhao. Disruption of SoxB1-DependentSonic hedgehog Expression in the Hypothalamus Causes Septo-optic Dysplasia / Zhao Li // *Developmental Cell.* – 2012. – Vol. 22. – P. 585–596.
87. Ling S.C. congenital cholestatic syndromes: what happens when children grow up. *Can J Gastroenterol.* 2007; 21 (11): 743–751.
88. Lipshultz S. E., Sleeper L. A., Towbin J. A. et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States // *N Engl J Med.* 2003; 348: 1647–1655.
89. Maulidi H., McNair C., Tomlinson C. Arrhythmia associated with tetracaine in an extremely low birth weight premature infant.[*Case Reports*]*Pediatrics,* 2012; 130(6):e1704-7.
90. Mc Nay D.E. HESX1 mutations are an uncommon cause of septo-optic dysplasia and hypopituitarism / D.E. Mc Nay, J.P. Turton, D. Kelberman, et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2006. – Vol. 92 (2). – P. 691–697.
91. Miyoshi T., Maeno Y., Ikeda T. Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia: – nationwide survey in Japan –*Circ J* 2012; 76(2):469-76
92. Morishima A. Syndrome of septo-optic-pituitary dysplasia: the clinical spectrum / A. Morishima, G.S. Aranoff // *Brain Dev.* – 1986. – Vol. 8. – P. 233–239.
93. Nugent A. W., Daubeney P. E., Chondros P. E. et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia // *N Engl J Med.* 2003; 348: 1639–1646.
94. Olívia Meira Dias, Eduardo Leite Vieira Costa, Daniel Antunes Silva Pereira, Caroline Nappi Chaves. Tracheobronchomalacia in a patient on invasive mechanical ventilation: the role of electrical impedance tomography in its detection and positive end-expiratory pressure titration// *J Bras Pneumol.* Mar-Apr; 41(2) – 2015.– pp. 203–205.
95. Reeves D. Congenital absence of the septum pellucidum/ D. Reeves // *Johns Hopkins Hosp Bull–* 1941. – Vol. 69. – P. 61-67.
96. Sanatani S., Potts JE., Etheridge SP. The study of antiarrhythmic medications in infancy (SAMIS): a multicenter, randomized controlled trial comparing the efficacy and safety of digoxin versus propranolol for prophylaxis of supraventricular tachycardia in infants. [*Randomized Controlled Trial*]*Circ Arrhythm Electrophysiol,* 2012; 5(5):984-91.
97. Shanmugam G., MacArthur K., and Pollock J. C., “Congenital lung malformations—antenatal and postnatal evaluation and management” //*European Journal of Cardio-thoracic Surgery,* vol. 27, № 1. – 2005. – pp. 45–52.
98. Shannon E.G. Hamrick, Georg Hansmann. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. – *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 125 - № 5. – P. 1020-1030.

99. *Sharland G.K., Chita S.K. et al*, 1998; Barata I., Macedo A.J., Massa R., Ferreira M., Bernardino L., Lima M., 1996.
100. *Sharma S., Black S. M.* Carnitine homeostasis, mitochondrial function, and cardiovascular disease // *Drug Discov Today Dis Mech.* 2009; 6: 1–4: e31–e39.
101. *Sobrier M.L.* Novel HESX1 mutations associated with a life-threatening neonatal phenotype, pituitary aplasia, but normally located posterior pituitary and no optic nerve abnormalities / M.L. Sobrier, M. Maghnie, M.P. Vie-Luton // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 4528–4536.
102. *Sukumaran S.* - A child with X-linked agammaglobulinemia and enthesitis-related arthritis// *Inter. J. Rheumatology*, 2011, v12, Режим удаленного доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/175973>
103. *Towbin J. A., Lowe A. M., Colan S. D. et al.* Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children // *JAMA.* 2006; 296: 1867–1876.
104. *UK WHO Growth Charts (0-4 years).* Pre-school charts 2nd Edition (January 2013).: 2005 – 2011. Режим доступу до ресурсу: <http://www.rcpch.ac.uk/child-health/research-projects/uk-who-growth-charts/uk-who-growth-chart-resources-0-4-years/uk-who-0>
105. *Volpe J. J.* Effect of cocaine use on the fetus / J. J. Volpe // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 399.
106. *Webb E.A.* Septo-optic dysplasia / E.A. Webb, M.T. Dattani // *European Journal of Human Genetics.* – 2010. – Vol. 18. – P. 393–397.
107. *Woods K.S.* Over- and underdosage of SOX3 is associated with infundibular hypoplasia and hypopituitarism / K.S. Woods, M. Cundall, J. Turton et al. // *Am. J. Hum. Genet.* – 2005. – Vol. 76. – P. 833–849.
108. *Yagel S., Silverman N.H., Gembruch U. Fetalcardiology.* // NY, London: Martin Dunitz Taylor & Francis Gr.- 2009.- pp 593.
109. *Yen and Jaffe's reproductive endocrinology; physiology, pathophysiology, and clinical management / ed.: J. F. Strauss, R.L. Barbieri/ 6th ed., 2009, p. 421.*

Коллектив авторов

- Аанненкова И.Ю.** – канд. мед. наук, КУОЗ «Купянская городская больница», зав. педиатрическим отделением;
- Барвинский А.А.** – врач-ординатор отделения анестезиологии и интенсивной терапии Областной детской клинической больницы г. Харькова;
- Башкирова Н.В.** – руководитель областного пульмонологического центра Областной детской клинической больницы г. Харькова;
- Бойченко А.Д.** – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского Национального медицинского университета;
- Бондарь О.В.** – врач-ординатор Областной детской клинической больницы г. Харькова;
- Бужинская Н.Р.** – канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского Национального медицинского университета;
- Галдина И.М.** – канд. мед. наук, врач-ординатор отделения анестезиологии и интенсивной терапии Областной детской клинической больницы г. Харькова;
- Гончарь М.А.** – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского Национального медицинского университета;
- Гречанина Е.Я.** – член-корреспондент НАМНУ, д-р мед. наук, профессор, директор Харьковского специализированного медико-генетического центра;
- Долгарева С.Б.** – врач-ординатор Областной детской клинической больницы г. Харькова, детский пульмонолог;
- Дриль И.С.** – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского Национального медицинского университета;
- Ермолаев М.Н.** – канд. мед. наук, руководитель областного гастроэнтерологического центра Областной детской клинической больницы г. Харькова;
- Золотухина Г.А.** – врач-ординатор Областной детской клинической больницы г. Харькова, детский пульмонолог;
- Ищенко Т.Б.** – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского Национального медицинского университета;
- Ищенко Т.Н.** – врач-ординатор Областной детской клинической больницы г. Харькова;
- Кихтенко Е.В.** – канд. мед. наук, доцент кафедры патоморфологии Харьковского Национального медицинского университета;
- Колибаева Т.Ф.** – руководитель областного нефрологического центра Областной детской клинической больницы г. Харькова;
- Кондратова И.Ю.** – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского Национального медицинского университета, руководитель Харьковского регионального перинатального центра;

- Коновалова Н.В.** – канд. мед. наук, врач-ординатор Областной детской клинической больницы г. Харькова, детский кардиоревматолог;
- Костенко В.Н.** – врач-ординатор Областной детской клинической больницы г. Харькова;
- Корнилова З.Е.** – врач-ординатор Областной детской клинической больницы г. Харькова, детский кардиоревматолог;
- Крыжановская Е.Н.** – врач-ординатор Областной детской клинической больницы г. Харькова;
- Кузьминская М.Р.** – врач-ординатор Областной детской клинической больницы г. Харькова, детский гастроэнтеролог;
- Левченко Ю.А.** – врач-ординатор Областной детской клинической больницы г. Харькова, детский гастроэнтеролог;
- Логвинова О.Л.** – д-р мед. наук, доцент кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского Национального медицинского университета, руководитель областного центра диагностики и лечения бронхолегочной дисплазии г. Харькова;
- Лутай Т.В.** – врач-ординатор Областной детской клинической больницы г. Харькова, детски эндокринолог;
- Малич Т.С.** – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского Национального медицинского университета;
- Марковский Д.В.** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедры патологической анатомии Харьковского Национального медицинского университета;
- Миньков И.В.** – канд. мед. наук, врач-кардиолог Областной детской клинической больницы г. Харькова, детский кардиоревматолог;
- Морозова О.О.** – врач-ординатор Областной детской клинической больницы г. Харькова, детский нефролог;
- Муратов Г.Р.** – канд. мед. наук, доцент, главный врач Областной детской клинической больницы г. Харькова, Заслуженный врач Украины;
- Овчаренко В.А.** – врач-ординаторотделения анестезиологии и интенсивной терапии Областной детской клинической больницы г. Харькова;
- Омельченко Е.В.** – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского Национального медицинского университета;
- Оникиенко А.Л.** – ассистент кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского Национального медицинского университета;
- Подвальная Н.А.** – врач-ординатор Областной детской клинической больницы г. Харькова;
- Подгалая Е.В.** – аспирант кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского Национального медицинского университета;
- Поляков В.В.** – канд. мед. наук, врач-ординатор Областной детской клинической больницы г. Харькова, детский пульмонолог;
- Помазуновская Е.П.** – ассистент кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского Национального медицинского университета;

- Пугачева Е.А.** – аспирант кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского Национального медицинского университета;
- Пушкарь Е.М.** – заместитель главного врача по медицинской части Областной детской клинической больницы г. Харькова;
- Романюк И.Е.** – врач-ординатор Областной детской клинической больницы г. Харькова, детский гастроэнтеролог;
- Рыбка Е.С.** – аспирант кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского Национального медицинского университета;
- Санина И.А.** – канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского Национального медицинского университета;
- Сенаторова А.В.** – канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского Национального медицинского университета;
- Страшок А.И.** – канд. мед. наук, руководитель областного детского кардиологического центра г. Харькова;
- Стрелкова М.И.** – аспирант кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского Национального медицинского университета;
- Тельнова Л.Г.** – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского Национального медицинского университета;
- Урываева М.К.** – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского Национального медицинского университета;
- Хаин М.А.** – канд. мед. наук, врач-ординатор Областной детской клинической больницы г. Харькова, детский кардиоревматолог;
- Холодова М.В.** – врач-ординатор Областной детской клинической больницы г. Харькова, детский невропатолог;
- Хмара Н.В.** – врач-ординатор Областной детской клинической больницы г. Харькова, детский нефролог;
- Цюра О.Н.** – канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского Национального медицинского университета;
- Чайченко Т.В.** – д-р. мед. наук, профессор кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского Национального медицинского университета;
- Черненко Л.Н.** – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковского Национального медицинского университета;
- Шапко М.В.** – заведующая неврологическим отделением Областной детской клинической больницы г. Харькова;
- Шульга Н.В.** – руководитель областного эндокринологического центра г. Харькова;
- Яблонская Н.Н.** – заведующая отделением анестезиологии и интенсивной терапии Областной детской клинической больницы г. Харькова.